



TRABALHO FINAL DE MESTRADO

2015/2016



INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E ANEMIA: ATUALIZAÇÃO DE CONCEITOS E PRÁTICAS

Trabalho de Revisão

Clínica Universitária de Cardiologia

Orientadora: Professora Doutora Dulce Brito

Diretor da Unidade: Professor Doutor Fausto Pinto

Discente:

Ana Raquel Menezes Fernandes, N.º 12774

Janeiro de 2016

Índice

Resumo	2
Abstract	2
Introdução	3
Métodos	4
1. Mecanismos fisiopatológicos	5
1.1. Deficiência de ferro	6
1.2. Doença renal crônica	7
2. Consequências clínicas	8
3. Abordagem terapêutica	11
3.1. Terapêutica transfusional	11
3.2. Terapêutica com suplementação de ferro	12
3.2.1. Ferro oral	12
3.2.2. Ferro endovenoso	13
3.2.3. Efeitos adversos da suplementação de ferro	18
3.2.4. Análise custo-eficácia da terapêutica com carboximaltose férrica	19
3.3. Terapêutica com agentes estimuladores da eritropoiese	21
3.4. Recomendações na prescrição do tratamento	27
Conclusão	29
Agradecimentos	30
Referências	32

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome frequente, cuja prevalência aumenta com o avançar da idade, tendo elevada morbidade e mortalidade. O seu prognóstico é adicionalmente influenciado de forma negativa por várias comorbidades, entre elas a existência de anemia. Esta associa-se com frequência à síndrome de IC, sendo ainda desconhecido qual o mecanismo fisiopatológico principalmente responsável por tal associação. Atribui-se, contudo, um papel significativo quer à existência de deficiência de ferro, quer à doença renal crónica, situações que habitualmente coexistem no doente com IC. A importância de determinar a principal causa de anemia na síndrome de IC prende-se particularmente com a seleção da melhor abordagem terapêutica. A evidência recente aponta para a existência de benefícios clínicos significativos resultantes da utilização do ferro endovenoso no tratamento da anemia associada à IC. No entanto, em paralelo, assinala-se a ocorrência de eventos tromboembólicos relacionados com a administração de agentes estimuladores da eritropoiese, sem efeitos positivos na história natural da IC. Deste modo, afigura-se necessária a execução de ensaios clínicos robustos, a longo prazo, com o objetivo de certificar a importância clínica das várias opções terapêuticas no doente com IC e anemia ou défice de ferro, assim como o perfil de segurança dos mesmos. O objetivo final será sempre a melhoria do prognóstico da síndrome, com redu  o das hospitaliza  es e da mortalidade.

Pretende-se, nesta revisão, discutir as recentes atualiza  es no âmbito da problemática da anemia associada à IC, focando, particularmente, a deficiência de ferro e as abordagens terapêuticas disponíveis.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, anemia, deficiência de ferro, terapêutica

Abstract

Heart failure (HF) is a common syndrome, whose prevalence increases with advancing age. The syndrome is associated with high morbidity and mortality, and its prognosis is adversely influenced by multiple comorbidities, including the existence of anemia. Anemia is frequently related to the HF syndrome, despite of being unknown which is the pathophysiologic mechanism most often responsible for this association. It is attributed, however, a significant role to both the existence of iron deficiency or chronic kidney disease, conditions that frequently coexist in the patient with HF. The importance of determining the main cause of anemia in HF syndrome it is due, particularly, with the selection of the best therapeutic approach. Recent evidence points to the existence of significant clinical benefits resulting from the use of intravenous iron in treating anemia associated with HF. Nevertheless, in parallel, it reports the occurrence of thromboembolic events related with the administration of erythropoiesis stimulating agents, without positive effects on the natural history of HF. Thus, it seems necessary to perform robust clinical trials, in the long term, in order to ensure the clinical importance of the various therapeutic options for the patient with HF and anemia, as well as its safety profile. The ultimate goal is always to improve the prognosis of the syndrome, reducing hospitalizations and mortality.

In this review, it is intended to discuss recent updates regarding the problem of anemia associated with HF, focusing particularly the iron deficiency and the available therapeutic approaches.

Keywords: heart failure, anemia, iron deficiency, therapeutic

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) crônica é uma síndrome clínica complexa, a qual pode ser causada por disfunção cardíaca de qualquer etiologia, seja ela estrutural ou funcional. A disfunção cardíaca origina a ativação de múltiplos sistemas – neuro-hormonal, inflamatório, imunológico...-, com consequências hemodinâmicas e sintomas/sinais compatíveis com o diagnóstico da síndrome (fadiga, dispneia, congestão pulmonar e periférica)¹. É responsável por um declínio marcado na qualidade de vida dos doentes afetados, e cursa com elevada morbidade e mortalidade, originando um forte impacto de índole social e económica^{2,3}.

A sua prevalência estima-se em 1-2%, podendo exceder os 10% em indivíduos com idade superior a 70 anos². Esta tem aumentado nas últimas décadas devido ao envelhecimento da população e aos progressos no tratamento dos doentes em estádios precoces de doença cardíaca, possibilitando a sua sobrevivência até ao desenvolvimento da IC^{4,5}. O curso clínico da síndrome é variável – embora geralmente progressivo -, refletindo uma interação entre as características clínicas e demográficas que influenciam o seu prognóstico, com especial destaque para as comorbilidades que frequentemente se lhe associam (Figura 1)².

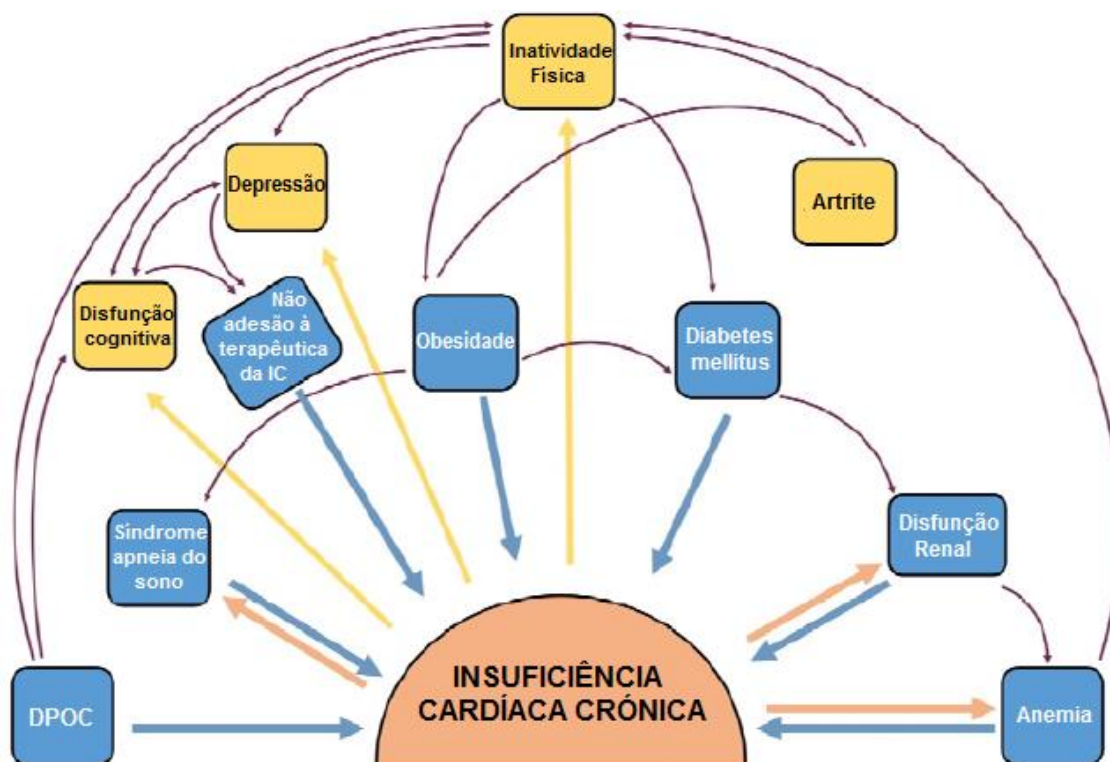


Figura 1. Interação entre a insuficiência cardíaca crônica e as suas comorbilidades não-cardíacas (adaptado de Chong *et al.*, 2015¹⁷; autorização não solicitada).

A anemia é uma condição particularmente comum em doentes com IC, estimando-se a sua prevalência em 22-46%. Associa-se a maior gravidade da síndrome, e a maiores taxas de hospitalização, morbilidade e mortalidade⁶⁻¹⁰. É mais frequente em mulheres, idosos e em doentes com alteração da função renal^{2,7,11}. Algumas observações apontam igualmente para a sua associação à presença de diabetes *mellitus*¹²⁻¹⁴.

De acordo com as recomendações atuais da Organização Mundial de Saúde, a presença de anemia é definida quando o valor de hemoglobina é inferior a 12 g/dl nas mulheres e inferior a 13 g/dl nos homens^{1,8,15}. Esta definição não foi ainda submetida a uma validação rigorosa, particularmente no contexto da IC, na qual, e a título de exemplo, doentes em estado de descompensação aguda apresentam frequentemente anemias dilucionais devido a hipervolemia. Deste modo, o valor de hemoglobina perante o qual o tratamento da anemia deverá ser iniciado é atualmente uma questão clínica controversa nesta população de doentes¹⁰. Outra questão também ainda por esclarecer é se a presença de anemia é um mediador ou um marcador de prognóstico adverso, podendo refletir um estágio mais avançado na síndrome de IC^{12,16}.

Nas *Recomendações* da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2012⁷ referentes ao diagnóstico e tratamento da IC aguda e crónica, é reconhecido o facto de a anemia poder mimetizar os sintomas e sinais da IC e/ou poder agravar esta patologia. Está indicada a realização de hemograma completo e análise da cinética do ferro para detetar a presença de anemia ou de deficiência de ferro (recomendação classe I), apesar de esta recomendação ter apenas um nível de evidência C. Relativamente ao seu tratamento neste contexto, é somente referido que o ferro endovenoso “poderá ser considerado” perante deficiência de ferro, acrescentando o facto do valor terapêutico dos agentes estimuladores da eritropoiese ser desconhecido à data da publicação das referidas *Recomendações*, realçando as lacunas do conhecimento médico nesta área⁷.

À luz dos conhecimentos mais recentes, o objetivo desta revisão visou fazer um ponto da situação do problema da anemia que acompanha tão frequentemente as situações de IC crónica. Foca-se também a problemática do défice de ferro (mesmo na ausência de anemia), o seu manejo no doente com IC crónica e outras abordagens terapêuticas disponíveis, seus benefícios potenciais ou reais e seus riscos possíveis.

Métodos

Procedeu-se à análise de artigos publicados em língua inglesa ou portuguesa entre 2009 e 2015, utilizando o *PubMed* como motor de busca. A sua seleção foi realizada com base nas palavras-chave “*heart failure and anemia*”, tendo-se analisado apenas as publicações cuja matéria em discussão consistia principalmente na abordagem terapêutica de doentes com síndrome de IC, anemia e/ou deficiência de ferro concomitante (selecionadas após leitura do respetivo título e resumo).

Foram excluídos dois artigos respeitantes a uma população de doentes de países em desenvolvimento, por constituírem realidades muito distintas da população portuguesa, o que poderia enviesar as conclusões deste trabalho de revisão.

1. Mecanismos fisiopatológicos

Sendo a IC uma situação multissistêmica, é provável que a anemia associada a esta síndrome, na ausência de causas óbvias para a sua ocorrência, resulte de uma interação complexa entre múltiplos mecanismos (Figura 2)^{13,17}. Entre esses, incluem-se a presença de doença renal crônica (DRC) concomitante, a resistência à ação da eritropoietina, a hemodiluição, a iatrogenia pelo uso de fármacos, a inflamação crônica, e a deficiência de ferro ou de vitaminas^{6,8,16}.

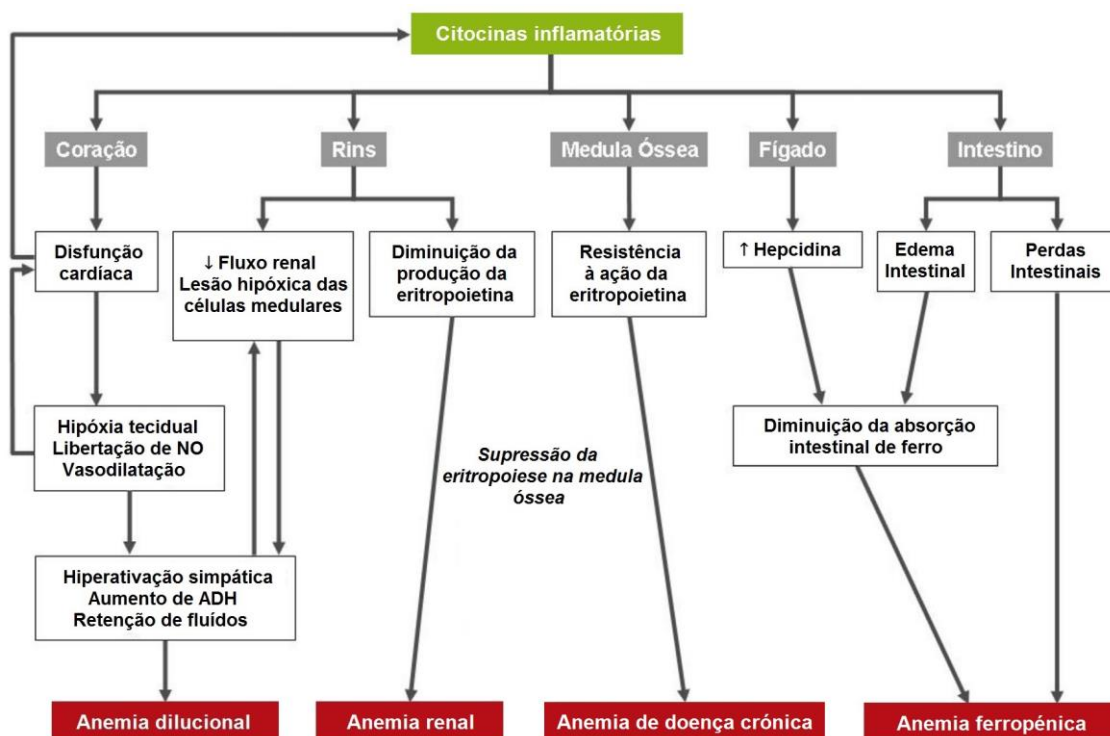


Figura 2. Principais mecanismos fisiopatológicos da anemia na insuficiência cardíaca (adaptado de Pereira *et al.* 2013¹⁵; autorização não solicitada).

A principal causa de anemia em doentes com IC é assunto controverso, havendo trabalhos de investigação que afirmam que a anemia de doença crónica é a mais frequente^{10,18}, outros que apontam a DRC¹², enquanto outros estudos referem ser a deficiência de ferro a etiologia mais comum^{1,14,19,20}. Tais divergências devem-se à análise quer de diferentes populações de doentes, quer de marcadores bioquímicos distintos durante a avaliação e seguimento das diferentes populações. E, no entanto, a determinação da principal causa de anemia nestes doentes é pertinente, visto que poderá permitir delinear a melhor abordagem terapêutica.

Kleijn *et al.*²¹ demonstraram existir uma associação independente entre fatores inflamatórios (proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a existência de anemia em doentes com IC. Verificaram também que o TNF- α e a IL-6 estão envolvidos na homeostasia do ferro²¹.

Hong *et al.*²² reportaram o facto de a hemodiluição ser um forte preditor independente da instalação de anemia em doentes com IC descompensada. No entanto, dados observacionais do estudo ARIC evidenciaram que doentes com IC e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) preservada eram menos frequentemente tratados com diuréticos, havendo a possibilidade da prevalência de anemia dilucional diferir consoante o tipo de IC²³.

Van der Wal *et al.*²⁴, numa população de 610 doentes com IC crónica, verificaram que a deficiência de vitamina B12 e ácido fólico eram relativamente raras (4% e 5%, respetivamente), não evidenciando uma associação independente com a mortalidade. Deste modo, em termos de prognóstico, a suplementação de vitamina B12 e/ou folato não constitui um alvo terapêutico em doentes com IC crónica²⁴.

De seguida, são exploradas em maior pormenor duas das causas mais proeminentes de anemia associada à síndrome de IC.

1.1. Deficiência de ferro

Tradicionalmente, a deficiência de ferro (DF) apenas é considerada clinicamente relevante na presença de anemia. Contudo, sabe-se que a redução dos níveis de hemoglobina pode ser o resultado final da diminuição progressiva dos depósitos de ferro²⁵.

A DF pode ser absoluta - por depleção das reservas de ferro - ou funcional, devido ao metabolismo comprometido do ferro com reservas mantidas (por sequestro no sistema reticuloendotelial, possivelmente secundário a processos inflamatórios)^{8,26,27}. Na IC crónica, a etiologia da DF é multifatorial e pode resultar de perdas sanguíneas gastrointestinais, de distúrbios na absorção intestinal, de má nutrição ou de menor disponibilização do ferro pelo sistema reticuloendotelial^{3,14,28}.

Os indicadores mais utilizados para avaliar a existência de deficiência de ferro são a ferritina, o recetor solúvel de transferrina (sTfR), a saturação de transferrina (STF) e o RDW (*red cell distribution width*)^{1,4,29}. Como a ferritina sérica é um marcador das reservas de ferro e os sTfR séricos refletem a procura de ferro tecidual, pensa-se que a combinação destes dois parâmetros será mais precisa na avaliação do estado do ferro (Figura 3)²⁷. Todavia, a ferritina é uma proteína de fase aguda, podendo estar falsamente elevada em pacientes com IC. Portanto, os níveis de ferritina nestes doentes podem ser normais, pese embora a presença de DF, dificultando o diagnóstico de anemia ferropénica nesta população^{8,29}. O RDW foi identificado como um forte preditor independente do aumento da morbilidade e mortalidade em doentes com IC, associando-se o seu aumento a um prognóstico adverso^{1,4}.

Na população em geral, a DF é definida pela verificação de um valor de ferritina sérica inferior a 30 µg/L. Já nos doentes com DRC, é definida por ferritina sérica inferior a 100 µg/L (ferropénia absoluta) ou ferritina sérica entre 100-299 µg/L com STF inferior a 20% (ferropénia funcional), tendo-se aplicado a mesma definição no estudo de doentes com IC e anemia^{8,15,30}.

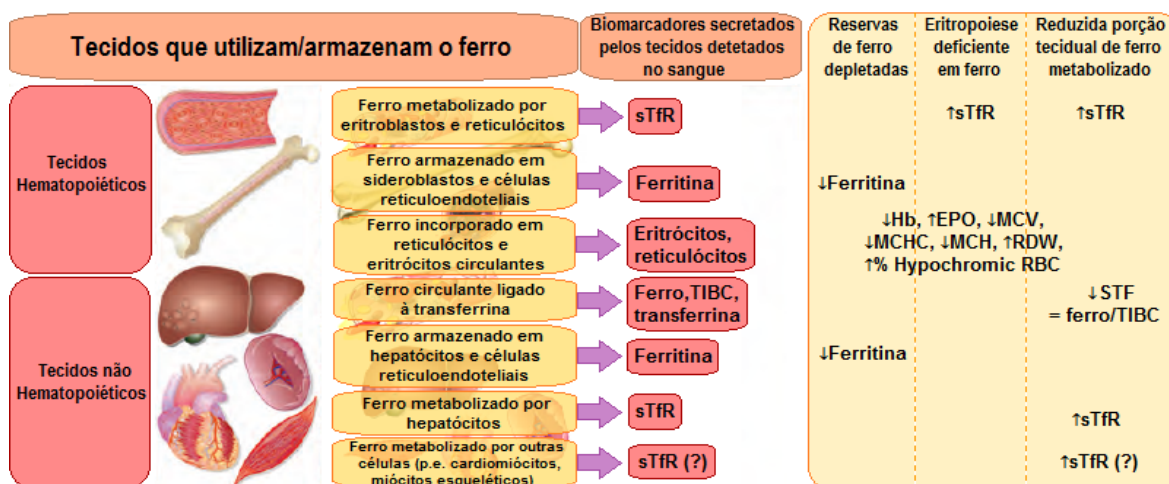


Figura 3. Tecidos que utilizam e/ou armazenam ferro e respetiva secreção de biomarcadores, os quais podem ser detetados no sangue periférico (adaptado de Jankowska *et al.*, 2013²⁷; autorização não solicitada).

Em doentes com IC crónica, a prevalência da DF varia entre 30 e 50%, independentemente da existência de anemia^{30,31}. Estudos recentes, envolvendo grande número de doentes com IC, mostraram que a DF estava presente em 50% dos mesmos, sendo a prevalência de anemia de somente 28,3%^{25,26}. O estudo de Rangel *et al.*³², incluindo uma população de 127 doentes com IC sistólica, revelou uma prevalência de DF de 36%, com anemia presente apenas em 22% dos doentes. Já em doentes com IC descompensada, num estudo de 832 doentes verificou-se uma prevalência de DF de 68,6% nos homens e de 75,3% nas mulheres^{26,31}.

A maior prevalência de DF em doentes anémicos com IC após avaliação das reservas de ferro na medula óssea (73%) realça a utilidade duvidosa da ferritina na determinação da DF em doentes com IC³⁰. Embora o exame de medula óssea seja um “padrão-ouro”, a sua utilidade é limitada pelo custo, inconveniência para o doente e também por requerer recursos e competências específicas. Acresce o facto de os seus resultados dependerem da qualidade do material obtido^{8,27}.

1.2. Doença renal crónica

O estudo de Pisaniello *et al.*¹² reportou uma prevalência de DRC de 25,6% em doentes anémicos com IC. A DRC é um forte preditor independente do risco de anemia, sendo ainda um fator independente do prognóstico de IC, mesmo com pequenas alterações na função renal^{33,34}. O grau de anemia é diretamente proporcional ao grau de disfunção renal¹⁸.

A “Síndrome cardio-renal” (SCR) é definida como um “distúrbio do coração e rins em que a disfunção aguda ou crónica num órgão pode induzir uma disfunção aguda ou crónica do outro”³⁵. A SCR está dividida classicamente em 5 subtipos, considerando o órgão primariamente lesado e a duração da doença^{35,36}.

O agravamento da função sistólica e/ou da vasoconstrição renal, assim como a ação de citocinas inflamatórias diminuem a produção de eritropoietina pelos rins, originando-se um

ciclo vicioso designado por Síndrome da anemia cardio-renal (SACR)¹⁵. Assim, esta síndrome envolve interações entre a IC crónica, a DRC e a anemia, onde a disfunção cardíaca agrava a função renal e a anemia através da congestão renal e disfunção medular óssea, enquanto a anemia piora inversamente as funções cardíaca e renal através de isquemia do órgão³⁷. A SACR está intrinsecamente associada a um prognóstico adverso, traduzindo-se num risco particularmente elevado de eventos cardiovasculares^{38,39}.

2. Consequências clínicas

A incidência e a prevalência da anemia e/ou da DF aumentam em paralelo com o agravamento da capacidade funcional do doente com IC (Figura 4), avaliada pela classificação de NYHA - *New York Heart Association* (Figura 5)^{1,17,25}. Há também evidência de que a associação entre os níveis de hemoglobina (Hb) e o risco de novos casos de IC apresenta uma forma de U (Figura 6), sendo independente dos fatores de risco convencionais de IC.

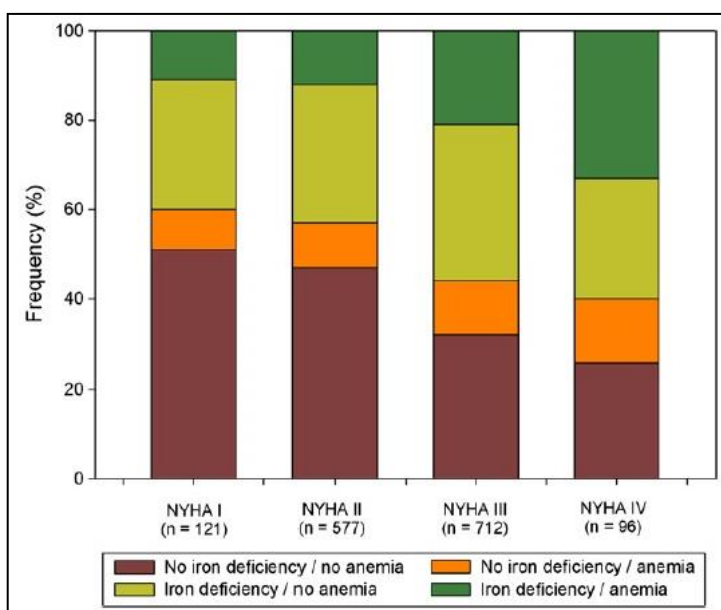


Figura 4. Prevalência da anemia e/ou da deficiência de ferro por classe funcional de NYHA (Klip *et al*, 2013²⁵; autorização não solicitada).

Deste modo, quer valores elevados, quer valores baixos de hemoglobina poderão contribuir para a incidência de IC^{1,40}.

Classificação funcional da <i>New York Heart Association</i> baseada na gravidade dos sintomas e na actividade física	
Classe I	Sem restrição de actividade física. A actividade física normal não provoca dispneia, fadiga nem palpitações.
Classe II	Restrição ligeira da actividade física. Confortável em repouso, mas a actividade física normal provoca dispneia, fadiga ou palpitações desajustadas.
Classe III	Restrição acentuada da actividade física. Confortável em repouso, mas a actividade física inferior ao normal provoca dispneia, fadiga ou palpitações desajustadas.
Classe IV	Incapacidade de realizar qualquer actividade física sem sentir desconforto. Os sintomas podem manifestar-se mesmo em repouso. A realização de qualquer actividade física aumenta o desconforto.

Figura 5. Classificação funcional da NYHA baseada na gravidade dos sintomas e na actividade física (adaptado de McMurray *et al*, 2012⁷; autorização não solicitada).

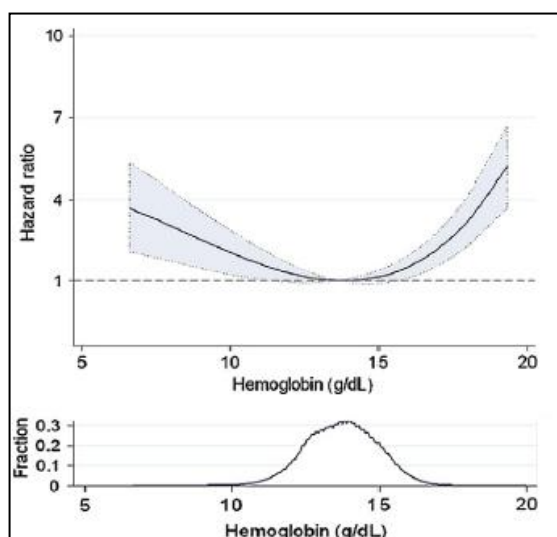


Figura 6. Níveis de hemoglobina e risco ajustado para IC “de novo” (Klip *et al*, 2015⁴⁰; autorização não solicitada).

A anemia crônica, *per se*, origina uma resposta cardiovascular adaptativa, caracterizada por aumento do débito cardíaco (quando $Hb \leq 10$ g/dL⁴⁰), remodelagem cardíaca com hipertrofia e/ou dilatação ventricular, e redução da pós-carga, sem desenvolver IC ou disfunção evidente do VE. Contudo, em doentes já com IC, nos quais a reserva funcional e as capacidades de adaptação do sistema cardiovascular estão afetadas, a anemia tem um impacto significativo no prognóstico, aumentando o risco de morbidade e mortalidade em cerca de 20%^{1,14}.

Algumas publicações referem que o impacto da anemia no prognóstico pode ser mais significativo em doentes com IC e FEVE preservada, comparativamente a doentes com FEVE reduzida^{23,37}. Outros estudos indicam um pior prognóstico nos doentes com IC e FEVE reduzida⁴¹, e outros ainda afirmam que o efeito da anemia é semelhante entre as duas populações¹¹.

O grau de anemia associa-se diretamente ao agravamento da classe funcional de NYHA e à elevação do péptido natriurético de tipo B (BNP ou NT-proBNP), assim como dos valores de pressão na artéria pulmonar. Além disso, relaciona-se com menor tolerância ao exercício, redução do consumo de oxigênio e maior retenção hídrica, conduzindo, globalmente, a diminuição da qualidade de vida¹⁵.

O estudo CHART-2 é um estudo observacional prospectivo, que envolve 10219 doentes japoneses com IC ou em elevado risco de a desenvolver. Numa análise de subgrupos, recentemente publicada, verificou-se que, em doentes com IC crônica em estádios avançados, de forma concordante com o anteriormente descrito, a existência de anemia (*versus* a sua ausência) se associava a elevação da classe funcional de NYHA e dos níveis de BNP, e a redução da taxa de filtração glomerular, embora a FEVE fosse semelhante. Além disso,

registrou-se maior mortalidade em doentes com anemia, embora não associada a uma incidência superior de EAM ou AVC³⁷.

Na investigação de Rangel *et al.*³², o objetivo combinado de mortalidade total e eventos cardiovasculares não-fatais ocorreu em 12% dos doentes, mais frequentemente naqueles com ferropênia (24% *versus* 5%), anemia (25% *versus* 8%), níveis elevados de BNP, classe de NYHA mais grave ou FEVE mais reduzida. Adicionalmente, a disfunção sistólica do ventrículo direito e o uso de diuréticos de ansa foram observados com maior frequência nos doentes com ferropênia, ambos indicadores de IC mais avançada. Ainda com base nesta investigação, acresce referir que a DF foi um preditor independente de mortalidade total e eventos cardiovasculares não-fatais (objetivo combinado), contrariamente à anemia ou a outra variável.

A importância isolada da DF foi igualmente evidenciada num estudo de 552 doentes com IC crónica, ao influenciar negativamente a qualidade de vida, independentemente da presença de anemia ou da classe funcional de NYHA^{29,42}. Evidências atuais mostram que a DF está também associada a diminuição da *performance* aeróbia e a intolerância ao exercício (Figura 7), tal como a um aumento do risco de morbilidade e mortalidade, embora este seja superior na presença de anemia (Figura 8)^{8,25}.

Ainda não está definitivamente estabelecido se é a anemia que contribui para um prognóstico desfavorável ou se será um dos fatores que contribuem para a anemia, tais como a DF, o principal responsável por um pior prognóstico²⁵.



Figura 7. Papel da deficiência de ferro na patogénese da intolerância ao exercício (adaptado de Arora & Ghali, 2013⁸; autorização não solicitada)

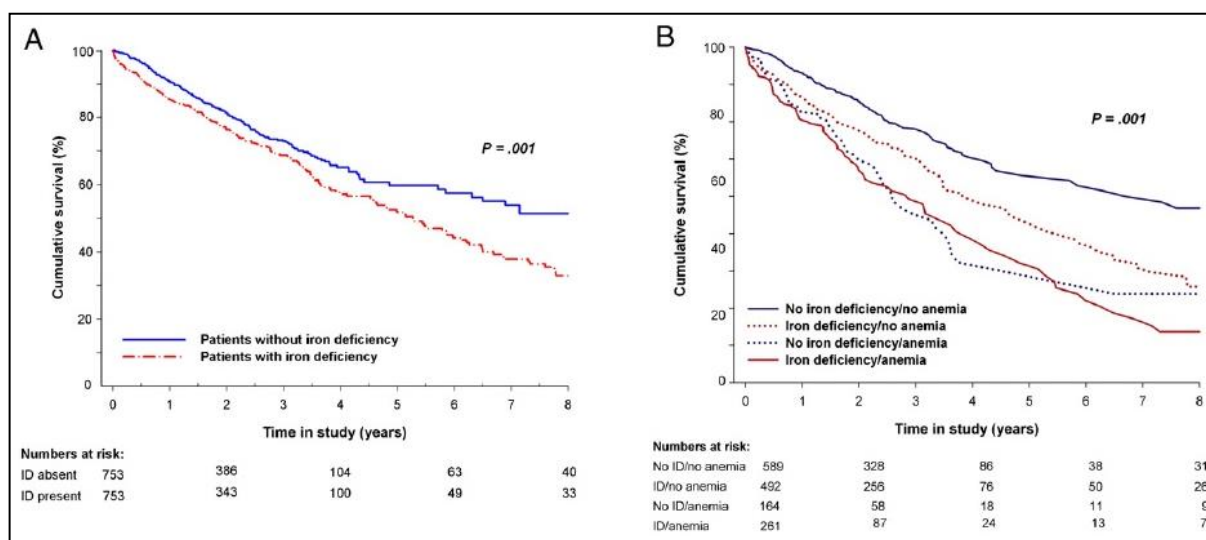


Figura 8. Análise de sobrevivência. Curvas de Kaplan-Meier refletindo a diferença nas taxas de sobrevivência sem eventos em doentes com IC crônica com ou sem DF (A) e entre doentes anêmicos ou não anêmicos com DF e sem DF (B) (adaptado de Klip *et al*, 2013²⁵; autorização não pedida).

3. Abordagem terapêutica

Na observação inicial de um doente anêmico com IC, deve avaliar-se a eventual contribuição da sobrecarga de volume e de medicação concomitante, assim como reavaliar a otimização da terapêutica da IC¹¹. Alguns trabalhos de investigação afirmam que a anemia também pode ser causada por fármacos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ao deprimirem a síntese de eritropoietina¹. Após a exclusão de causas evidentes de anemia, o médico deverá decidir entre as várias opções terapêuticas disponíveis¹¹.

Neste âmbito, existem três abordagens terapêuticas: a terapêutica transfusional, a reposição de ferro e a administração de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE)¹⁸. Os benefícios potenciais do tratamento da anemia em doentes com IC incluem o aumento da oferta de oxigênio, a atenuação da remodelagem cardíaca, o aumento da tolerância ao exercício físico e a melhoria da qualidade de vida¹⁰.

3.1. Terapêutica transfusional

A transfusão sanguínea é geralmente considerada em doentes com anemia grave, sintomáticos ou refratários a terapêuticas farmacológicas. Uma única unidade de concentrado eritrocitário deverá aumentar a hemoglobina e o hematócrito até 1 g/dl e 3%, respetivamente, mas o limiar a partir do qual a transfusão deve ser administrada permanece controverso⁴³.

Existe um intervalo estreito dos níveis ideais de hemoglobina ou de hematócrito que resulte em benefícios significativos para os doentes com doença cardíaca. Valores de hematócrito inferiores a 28% ou acima de 35% parecem associar-se a aumento do risco de morbilidade e mortalidade. Com base nesses dados, é sensato transfundir pacientes com doença cardiovascular quando o hematócrito é inferior a 28%, sem tentar alcançar valores

normais (superiores a 40%)¹. Vários dados observacionais mostraram que transfundir doentes com níveis de hemoglobina superiores a 9-10 g/dl se associava a um risco aumentado de mortalidade, enquanto Silverberg *et al.* relataram que 12 g/dl é um valor-alvo de hemoglobina seguro^{6,16,18}.

Pese embora a possibilidade de ocorrerem consequências adversas associadas ao aporte transfusional em pacientes com IC (por exemplo, sobrecarga hídrica ou eventos cardiovasculares), existem dados limitados nessa população⁴³. Tem sido especulado que a ativação plaquetária e da cascata de coagulação, a disrupção da vasodilatação mediada pelo óxido nítrico (NO) e o risco de transmissão de doença infecciosa sejam mecanismos que poderão contribuir para a mortalidade associada à transfusão¹.

A *American College of Physicians* e a *American Society of Anesthesiology* sugerem a realização de transfusão sanguínea quando os valores de hemoglobina se encontram entre 7-8 g/dl (estratégia restritiva), em doentes hemodinamicamente estáveis e com anemia sintomática^{18,43}. Deve-se atuar com maior precaução em doentes hemodinamicamente instáveis ou com isquémia ativa. Contudo, esta recomendação assenta em fontes de informação pouco consistentes, nomeadamente estudos em pequenas amostras de doentes ou com resultados controversos⁴³. Acresce o facto de ainda não existirem valores-alvo de hemoglobina bem definidos a atingir¹⁸. Devido aos riscos significativos desta abordagem, as transfusões sanguíneas não são uma terapêutica de primeira linha¹⁰.

3.2. Terapêutica com suplementação de ferro

O potencial da DF como alvo terapêutico em doentes com IC crónica sintomática tem sido demonstrado na literatura recente¹. Todavia, a variabilidade dos resultados observados neste contexto pode depender quer do agente utilizado, quer da via de administração, os quais influenciam a absorção e a tolerabilidade¹¹. Discute-se, seguidamente, a terapêutica com ferro por via oral e por via endovenosa, assim como os seus efeitos adversos e a relação custo-eficácia destas abordagens.

3.2.1. Ferro oral

Alguns trabalhos sugerem que a suplementação de ferro por via oral melhora a qualidade de vida dos doentes e a sua tolerância ao exercício^{11,44}. O sulfato e o gluconato de ferro são os agentes mais frequentemente utilizados por via oral, na dose de 325 mg⁴³. No entanto, por esta via de administração, os efeitos adversos gastrointestinais são frequentes (20-30%), comprometendo a adesão do doente à terapêutica. São igualmente necessárias grandes quantidades de ferro oral, por períodos prolongados, para permitir a reposição das reservas de ferro. Por estes motivos, existem poucos estudos aleatorizados e controlados (EAC) focando a suplementação de ferro por via oral na IC crónica^{1,10}.

De notar que Niehaus *et al.*⁴⁴ verificaram que os níveis de hepcidina prevêm a ausência de resposta ao ferro oral em doentes com anemia ferropénica, aliado ao facto de o edema da mucosa intestinal dificultar a absorção do mesmo.

Para determinar o papel da suplementação de ferro oral na melhoria da capacidade funcional (avaliada pelo consumo máximo de oxigénio na prova de esforço cardiopulmonar – pVO₂) em doentes com IC e FEVE reduzida, está a ser conduzido o estudo IRONOUT (*Oral iron repletion effects on Oxygen Uptake in heart failure*) - www.clinicaltrials.gov: NCT02188784. Este estudo, controlado com placebo, poderá ser útil na determinação de quais os subgrupos de doentes que terão melhor resposta à terapêutica com ferro oral⁴⁴.

3.2.2. Ferro endovenoso

Grande parte da investigação no âmbito da terapêutica com suplementação de ferro envolve populações de doentes com DRC, havendo melhor evidência de resposta clínica com o ferro endovenoso quando comparado com a via oral^{8,15}. Foram descritos menos efeitos colaterais, melhor absorção e maior adesão ao tratamento, sem necessidade do uso de AEE para ocorrer elevação clinicamente significativa do valor de hemoglobina^{15,19}. De forma concordante, em doentes com IC, o ensaio clínico IRON-HF mostrou superioridade do ferro endovenoso na melhoria da capacidade funcional comparativamente à via oral¹.

Há vários tipos de ferro parentérico (administrado por via endovenosa – EV): ferro dextrano, gluconato de ferro, sacarose férrica e carboximaltose férrica¹⁵. O ferro dextrano apresenta elevada antigenicidade, requerendo um teste pré-tratamento para avaliar a ocorrência de reação alérgica ou anafilática (descrita em 0,5-1% dos casos). Em mais de 10% dos doentes, podem ainda ser observadas reações de hipersensibilidade tardias, justificando o recente abandono da sua utilização^{11,15}. O ferro sob a forma de gluconato é um composto mais estável que o anterior, estando descritas reações anafiláticas graves e de reação tardia em 0,04% e 0,4% dos casos, respetivamente¹⁵.

A sacarose férrica tem imunogenicidade mínima, registando-se a ocorrência de reação alérgica em <1/100.000 infusões. Para administração endovenosa, deve respeitar-se o limite superior de 200 mg por aplicação, a dose máxima semanal de 500 mg, e o intervalo mínimo de 24 horas entre as administrações. Já a carboximaltose férrica apresenta a vantagem de possibilitar a administração de 1000 mg de ferro em apenas 15 minutos, facilitando o tratamento e a adesão do doente ao mesmo¹⁵. Os novos compostos de ferro EV (ou seja, sacarose e carboximaltose férricas) são mais seguros e podem ser facilmente administrados a um custo relativamente reduzido¹.

De acordo com Shah *et al.*¹⁰, o grupo de Toblli *et al.* realizou o primeiro EAC sobre a utilização de ferro endovenoso (sacarose férrica) na IC crónica e anemia ferropénica, numa amostra de 40 doentes com DRC concomitante. Após 6 meses, registou-se um aumento da hemoglobina no grupo de tratamento, com melhoria simultânea da classe funcional (NYHA), da FEVE, do NT-proBNP e do teste de marcha de 6 minutos (TM6M), assim como uma menor ocorrência de internamentos hospitalares. Não foram reportados efeitos adversos^{8,10}. Adicionalmente, o mesmo grupo de investigadores verificou que, num estudo posterior incluindo 20 doentes adicionais, o aumento dos níveis de hemoglobina, ferritina e STF no grupo de tratamento, se associava a uma melhoria significativa da função renal (avaliada pelo

aumento da *clearance* da creatinina) e a uma redução dos níveis de PCR, assim como da remodelagem cardíaca. Este último achado revela um possível efeito positivo da sacarose férrica sobre o músculo cardíaco, embora se desconheçam atualmente os mecanismos fisiopatológicos responsáveis³⁴.

Já no estudo FERRIC-HF (*The Ferric Iron Sucrose in Heart Failure*), foram aleatorizados 35 pacientes com IC e DF (com ou sem anemia) numa proporção de 2:1 para grupo de tratamento com sacarose férrica endovenosa ou de controlo, respetivamente, com um seguimento de 18 semanas^{8,10,15}. O *score* de “cansaço” foi significativamente menor no grupo tratado em relação ao placebo, sendo este o resultado clínico mais significativo deste trabalho¹⁵. Curiosamente, os doentes apresentaram melhoria sintomática, independentemente da presença de anemia¹⁰. Já o pVO₂ aumentou significativamente em doentes anémicos, mas não em doentes sem anemia¹³. Os investigadores concluíram que, na população estudada, o ferro endovenoso se associava a aumento significativo na capacidade máxima de exercício, assim como a melhoria sintomática¹⁰.

No estudo de Comín-Colet *et al.*⁴⁵, a terapêutica a longo prazo com ferro endovenoso e eritropoietina em doentes idosos com IC avançada, DRC e anemia, corrigiu os níveis de hemoglobina, diminuiu os níveis plasmáticos de NT-pro-BNP e melhorou a capacidade funcional. Esta terapêutica associou-se, de igual modo, a uma redução de 80% no objetivo combinado de mortalidade por todas as causas e hospitalizações cardiovasculares.

O estudo FAIR-HF (*Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure*), publicado em 2009, envolveu 459 pacientes com IC de classe NYHA II-III com DF, e um nível de hemoglobina entre 9,5-13,5 g/dl. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 2:1 para receber tratamento com carboximaltose férrica por via endovenosa ou placebo, durante um período de seguimento de 24 semanas^{8,10,15,46}. A Avaliação Global do Doente e a classe NYHA foram os objetivos primários. Após 24 semanas, a ferritina sérica e os níveis de hemoglobina apresentaram aumentos significativos no grupo tratado com ferro endovenoso, em comparação com o grupo placebo^{8,46}. Aplicando a Avaliação Global do Doente, 50% dos doentes que receberam carboximaltose férrica relataram melhoria moderada ou importante, contrastando com 28% no grupo-controlo (Figuras 9 e 10)^{8,10,46}. Também se verificou melhoria da classe funcional (NYHA I ou II) nos doentes tratados (47% *versus* 30% no grupo placebo), surpreendentemente sem diferença significativa entre o grupo de doentes anémicos e o grupo sem anemia. Do mesmo modo, os investigadores reportaram melhoria significativa no TM6M e na avaliação da qualidade de vida, igualmente com resultados semelhantes entre os doentes com e sem anemia. As taxas de mortalidade e de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos^{8,10,15,46}. Foi ainda verificada uma melhoria na função renal dos doentes submetidos ao tratamento com ferro endovenoso³⁴. Este trabalho, o maior até àquela data, marcou um ponto de viragem na abordagem da anemia no doente com IC, convertendo o ferro no novo alvo terapêutico, ao invés da hemoglobina^{25,42}.

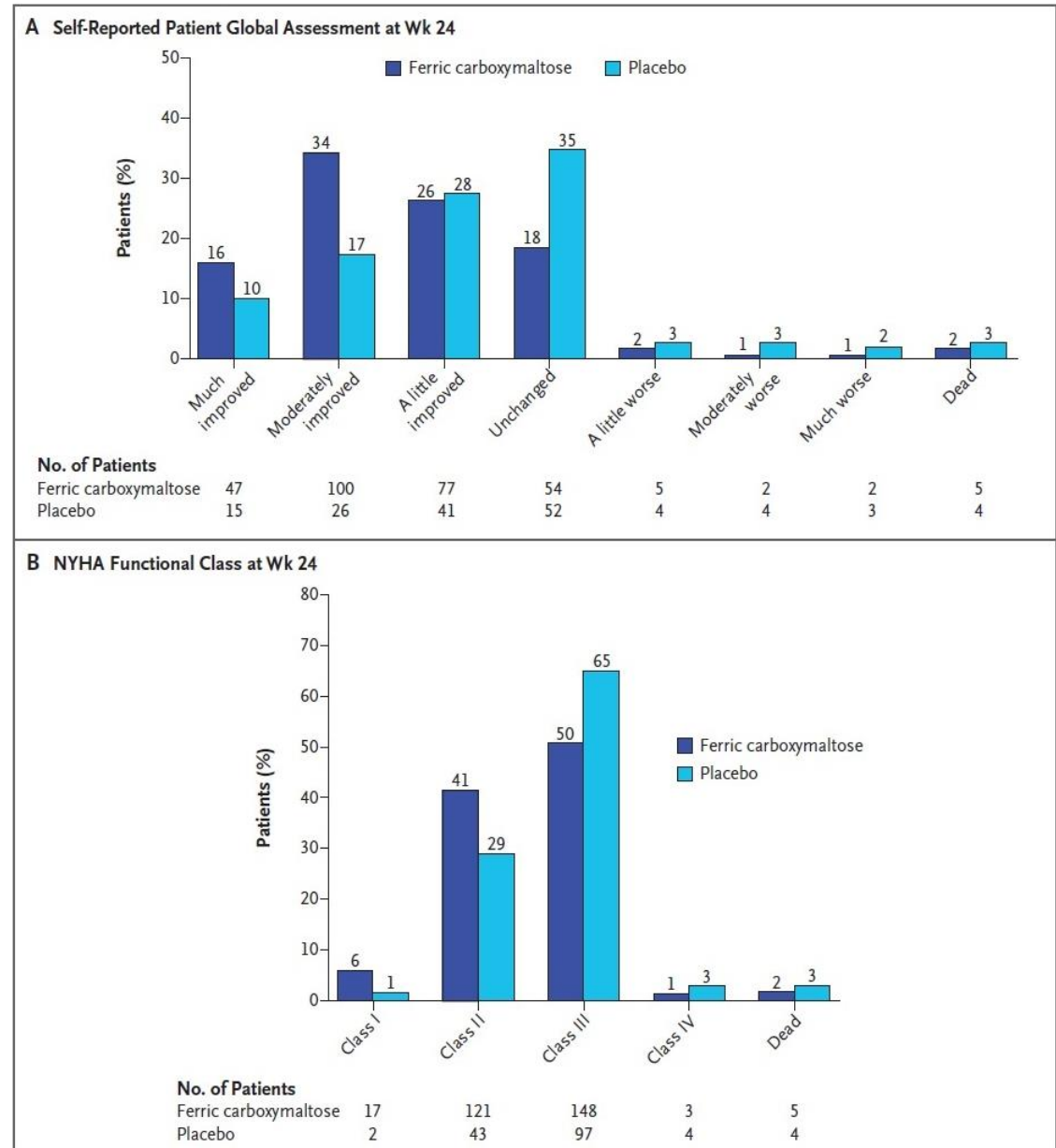


Figura 9. FAIR-HF. Avaliação Global do Doente (auto-reportada) e Classe funcional de NYHA na semana 24, conforme os grupos em estudo (Anker *et al.*, 2009⁴⁶; autorização não solicitada).

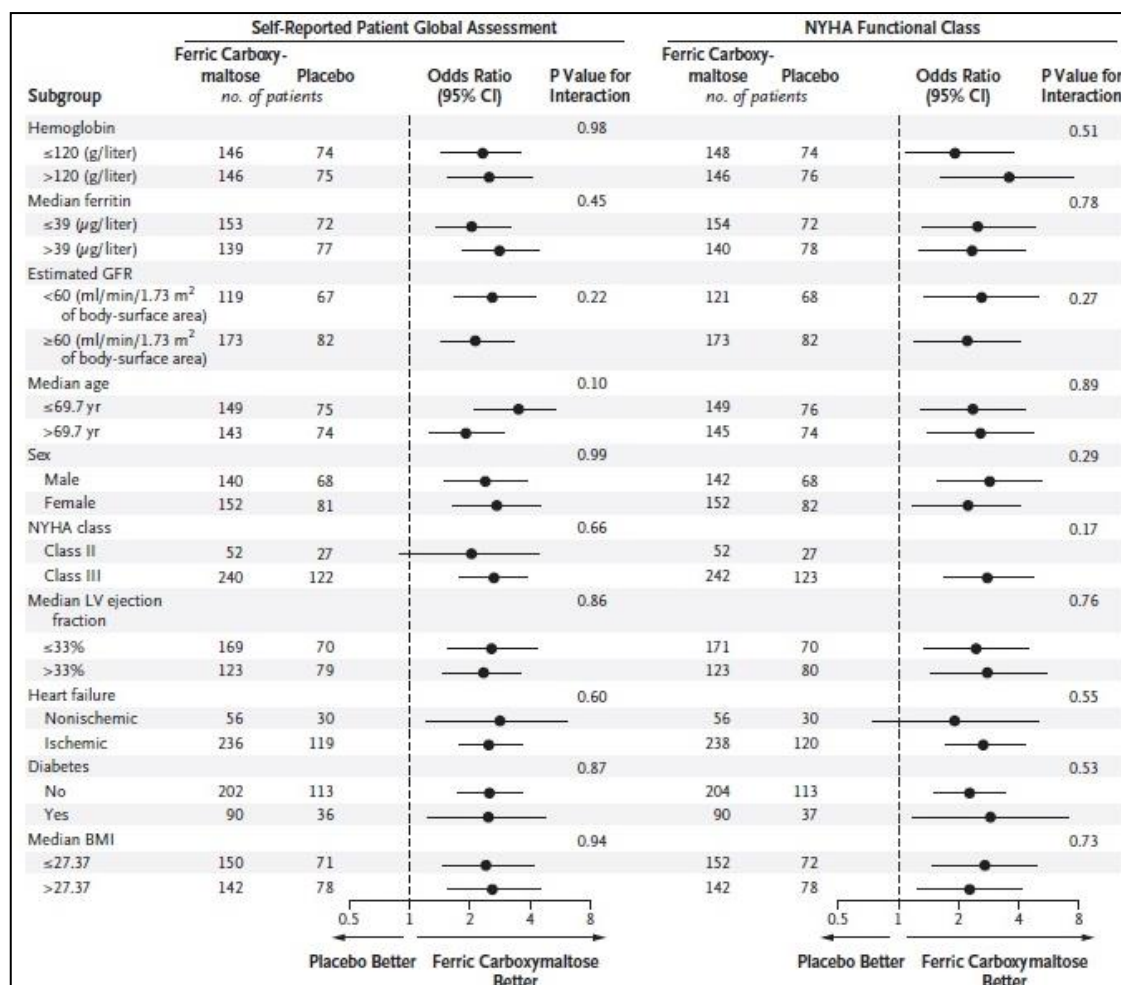


Figura 10. FAIR-HF. Avaliação Global do Doente (auto-reportada) e classe funcional (NYHA) em subgrupos predefinidos, de acordo com os braços terapêuticos. BMI – Índice de massa corporal; CI – Intervalo de confiança; GFR – Taxa de filtração glomerular; LV – Ventrículo esquerdo (Anker *et al.*, 2009⁴⁶; autorização não solicitada).

Para colmatar algumas limitações do estudo FAIR-HF, principalmente no respeitante ao tempo de seguimento e aos objetivos avaliados, foi recentemente conduzido o ensaio clínico CONFIRM-HF (*The Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with iron deficiency in combination with chronic Heart Failure*)³. Este estudo incluiu 304 pacientes em ambulatório com IC em classe de NYHA II-III e FEVE ≤ 45%, níveis aumentados de BNP, e DF (com ou sem anemia). Os doentes foram aleatorizados para o tratamento com carboximaltose férrica ou placebo durante 52 semanas^{3,11,47}. O objetivo primário foi o aumento do TM6M, por se tratar de um método objetivo e reproduzível para avaliação da capacidade funcional. Registaram-se melhorias significativas nos valores da hemoglobina, ferritina sérica e STF no grupo de tratamento³. A partir da 24ª semana, foram observados resultados favoráveis na classe funcional, no TM6M, na Avaliação Global do Paciente, na qualidade de vida e no score de “cansaço” em doentes tratados com ferro endovenoso, de forma estatisticamente significativa (Figura 11)^{3,11,47}. Os resultados foram observados na maioria dos subgrupos

analisados (incluindo doentes não anémicos), embora com melhoria mais expressiva em doentes com diabetes *mellitus* e perturbação da função renal, sugerindo um benefício superior potencial da suplementação de ferro endovenoso nestes subgrupos³. Embora esta terapêutica se tenha associado a uma redução significativa nos internamentos hospitalares por agravamento da IC (Figura 12), a mortalidade ao ano de seguimento e a incidência de eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos de doentes^{3,11}.

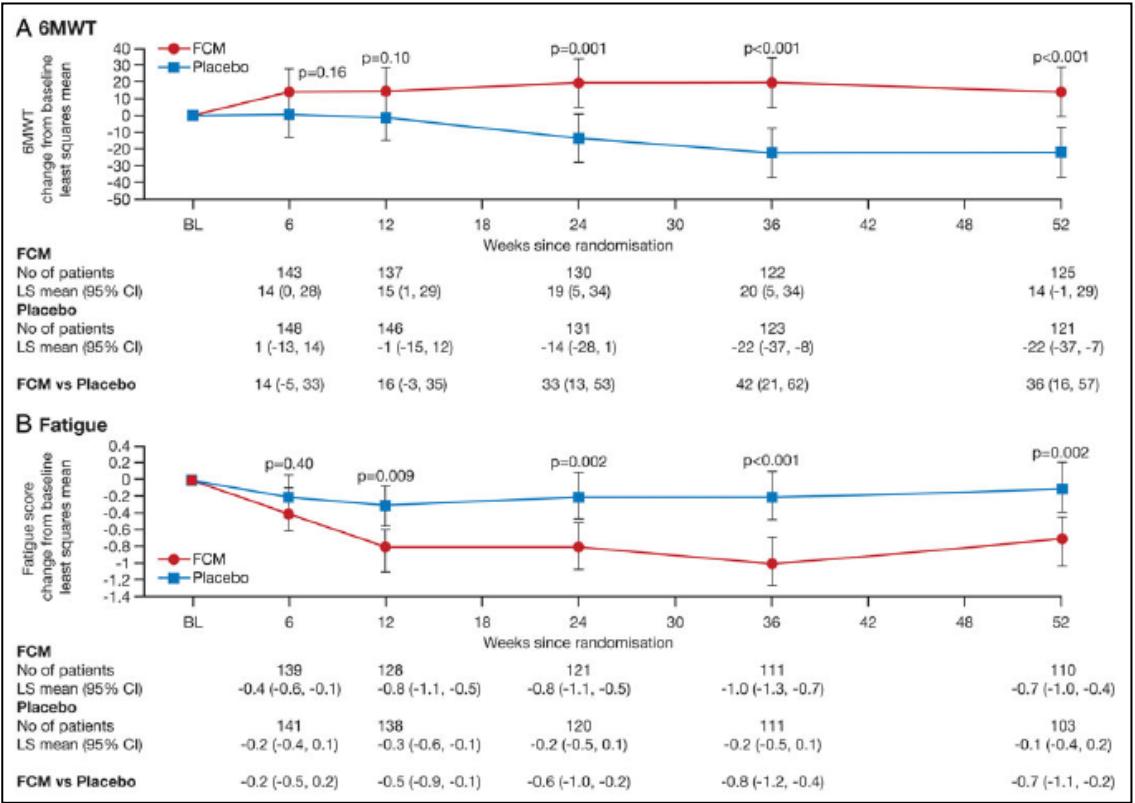
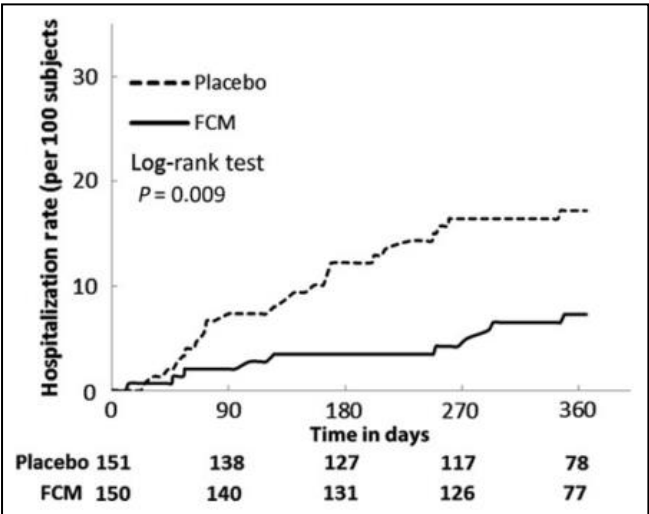


Figura 11. CONFIRM-HF. Teste de marcha de 6 minutos (TM6M) (A) e score de “cansaço” (B) ao longo do tempo, conforme os grupos em estudo. FCM – Carboximaltose férrica (Ponikowski *et al.*, 2015³; autorização não solicitada).

Figura 12. CONFIRM-HF. Tempo até à primeira hospitalização por agravamento da IC. FCM – Carboximaltose férrica (Ponikowski *et al.*, 2015³; autorização não solicitada).



Atualmente, está a decorrer o ensaio clínico EFFECT-HF (*Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure*) - www.clinicaltrial.gov: NCT01394562, o qual visa determinar o efeito da carboximaltose férrica no pVO₂ de doentes com IC e DF. Deste modo, poderá fornecer informação ainda mais objetiva sobre a capacidade funcional na IC do que o TM6M⁴⁶.

Um resumo das publicações referidas é apresentado na Tabela 1.

Conclui-se que o tratamento com carboximaltose férrica por via endovenosa em doentes com IC crónica e DF, com ou sem anemia, melhora os sintomas, a capacidade funcional, a tolerância ao exercício físico e a qualidade de vida. De destacar igualmente um perfil de segurança aceitável com esta terapêutica e uma menor taxa de internamentos hospitalares^{8,10}. Salienta-se, de igual modo, a importância da deficiência de ferro como um alvo terapêutico válido e independente, mesmo na ausência de anemia¹⁰. Não obstante o facto de ter sido objeto de trabalhos de referência em doentes com IC, a sua utilização atual é principalmente limitada à anemia da DRC, a qual poderá ser amplificada à luz das recentes evidências⁴³.

Apesar do exposto, existe ainda pouca informação no que respeita ao benefício da suplementação de ferro na mortalidade de doentes com IC. Uma meta-análise indica que um futuro EAC necessita de incluir, no mínimo, 425 pacientes em ambos os braços terapêuticos (de controlo e de ferro endovenoso) e, idealmente, um acompanhamento de aproximadamente 60 semanas, para se obterem dados estatisticamente significativos em relação à mortalidade²⁸.

Por outro lado, uma meta-análise apresentada ao Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia 2015 mostrou resultados promissores. Ao incluir os dados individuais dos doentes de quatro estudos aleatorizados e em dupla ocultação completados até à data – incluindo os Estudos FAIR-HF e CONFIRM-HF –, demonstrou que a terapêutica endovenosa com carboximaltose férrica pode ter benefícios significativos no prognóstico de doentes com IC em classes de NYHA II/III por disfunção sistólica ventricular e DF. De facto, em comparação com placebo, associou-se a uma redução significativa no risco de hospitalização ou de morte por causa cardiovascular, resultados a merecer confirmação em estudo clínico alargado.

3.2.3. Efeitos adversos da suplementação de ferro

Os resultados adversos mais comuns ($\leq 2\%$ dos doentes) resultantes da administração de ferro endovenoso, incluem hipotensão, náuseas, vômitos e diarreia. Toracalgia, lombalgia, dor abdominal ou nos membros, prurido e dispneia são sintomas mais raros ($< 1\%$)⁴³. O ferro endovenoso está também associado ao risco de desenvolvimento de infeções bacterianas e pode ainda potenciar o *stress* oxidativo, o qual, por sua vez, contribui para um risco elevado de disfunção endotelial e de danos teciduais¹.

Em alguns dos estudos mencionados, são administradas elevadas quantidades de ferro durante poucos minutos, as quais são fornecidas aos tecidos ao longo de um mês ou, eventualmente, de um período superior. Se estas não forem utilizadas com a devida eficiência, ocorrerá uma elevação do ferro tecidual^{8,48}. Visto que o excesso de ferro catalisa a

transformação das lipoproteínas de baixa densidade, pensa-se que mesmo um aumento moderado nas reservas de ferro poderá estar associado a um risco superior de eventos cardiovasculares, ao induzir a formação de placas ateroscleróticas^{1,8,48}. Contudo, uma meta-análise da associação entre a cinética do ferro e a doença coronária não corrobora a existência de fortes associações epidemiológicas entre ambos. Limitações desta meta-análise incluem a informação incompleta acerca dos biomarcadores das reservas corporais de ferro nas publicações analisadas e a ausência de consideração da possível interferência da inflamação sistémica e de doenças crónicas nestes biomarcadores⁸.

Por outro lado, o termo miocardiopatia por sobrecarga de ferro (MSF) foi introduzido para descrever uma forma secundária de miocardiopatia de tipo restritivo resultante da acumulação de ferro no miocárdio. Esta entidade causa disfunção diastólica precoce significativa, que progride usualmente para miocardiopatia dilatada crónica, com remodelagem ventricular esquerda. Ainda não é claro se os doentes com IC sob tratamento adequado e controlado com ferro endovenoso têm um risco mais elevado de desenvolver MSF³².

Neste contexto, embora o ferro endovenoso se associe a efeitos benéficos em doentes com IC, poderá de igual modo conferir um risco potencialmente aumentado de eventos cardiovasculares⁸.

3.2.4. Análise custo-eficácia da terapêutica com carboximaltose férrica

No Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, a suplementação com carboximaltose férrica (CMF) em doentes com IC crónica e DF é considerada rentável, aplicando-se o regime de dosagem do estudo FAIR-HF. O custo por *Quality-adjusted life year* (QALY) “ganho” pela CMF em comparação com o placebo foi de 4414€. Este resultado está claramente abaixo do limiar de 22200-33000€/QALY “ganho”, normalmente aplicado por este país para priorizar as despesas na saúde³⁰.

De forma concordante, um trabalho espanhol visou a análise da relação custo-eficácia do tratamento da DF com CMF comparativamente à ausência de tratamento em doentes com IC crónica, com e sem anemia, baseando-se no estudo FAIR-HF. O custo por QALY “ganho” com a CMF foi de 6123.78€, o qual é também inferior ao limiar superior de <30000€ geralmente aceite como tratamento custo-efetivo em Espanha²⁰.

Porém, o estudo FAIR-HF avaliou apenas o efeito da CMF em doentes estáveis com disfunção sistólica ventricular esquerda, sendo que poderá não ser possível extrapolar completamente estes resultados para outras populações de doentes com IC e diferentes perfis de estabilidade, função ventricular ou comorbilidades²⁰.

Até à data, desconhece-se a existência de estudos focados na análise da relação custo-eficácia da terapêutica com CMF aplicados à população portuguesa.

Tabela 1. Resumo de alguns estudos focando a suplementação de ferro endovenoso em doentes com insuficiência cardíaca e anemia e/ou déficit de ferro (adaptado de Arora *et al.*, 2013⁸; Gil *et al.*, 2013²; Kaiafa *et al.*, 2015¹ & Silverberg *et al.*, 2015¹⁹)

Autor	Desenho do estudo	N	Caraterísticas da população	Grupos terapêuticos	Tempo de seguimento	Efeitos do tratamento em estudo	Segurança
Toblli <i>et al.</i> (2007)	Aleatorizado (1:1), dupla ocultação, controlado com placebo	40	NYHA II-IV; FEVE \leq 35%; Hb < 12,5g/dL	Sacarose férrica EV <i>versus</i> placebo	26 Semanas	Redução do BNP, da PCR e das hospitalizações. Melhoria da FEVE, da classe de NYHA, da capacidade de exercício e da qualidade de vida.	Sem efeitos adversos reportados.
Okonko <i>et al.</i> (FERRIC-HF; 2008)	Aleatorizado (2:1), ocultação do observador, controlado com placebo,	35	NYHA II-III; pVO ₂ = 14 \pm 2,7 mL/kg/min; Deficiência de ferro	Sacarose férrica EV <i>versus</i> placebo	18 Semanas	Aumento significativo no pVO ₂ /kg apenas em doentes anêmicos. Melhoria significativa na classe funcional e na escala de Avaliação Global do Doente.	Bem tolerado.
Comin-Colet <i>et al.</i> (2009)	Aberto, não aleatorizado	65	NYHA III-IV; DRC II-IV / Cr < 3mg/dl; Anemia (critérios OMS)	Sacarose férrica EV + EPO <i>versus</i> nenhum tratamento	15 \pm 9 Meses	Melhoria da capacidade funcional, diminuição dos níveis de NT-proBNP e dos internamentos hospitalares.	Sem efeitos adversos reportados.
Anker <i>et al.</i> (FAIR-HF; 2009)	Aleatorizado (2:1), multicêntrico, dupla-ocultação, controlado com placebo	459	NYHA II-III; FEVE \leq 40%; Hb 9,5-13,5 g/dl; Deficiência de ferro	Carboximaltose férrica <i>versus</i> placebo	24 Semanas	Melhoria significativa na escala de Avaliação Global do Doente, na classe de NYHA, no TM6M e na qualidade de vida (avaliada pelo KCCQ). Efeito semelhante em doentes com e sem anemia.	Ocorrência ligeiramente superior de distúrbios gastrointestinais em relação ao placebo.
Ponikowski <i>et al.</i> (CONFIRM-HF; 2015)	Aleatorizado (1:1), multicêntrico, dupla-ocultação, controlado com placebo	304	NYHA II-III; FEVE \leq 45%; \uparrow péptidos natriuréticos; Deficiência de ferro	Carboximaltose férrica <i>versus</i> placebo	52 Semanas	Melhoria sintomática, na capacidade funcional (TM6M) e na qualidade de vida. Redução do risco de hospitalização por agravamento da IC.	Bom perfil de segurança e bem tolerado.

Cr – Creatinina; EPO – Eritropoietina; EV – via endovenosa; FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; NT-proBNP – Porção N-Terminal da pró-hormona péptido natriurético tipo B; NYHA – *New York Heart Association*; OMS – Organização Mundial de Saúde; PCR – Proteína C reativa; TM6M – Teste de marcha de 6 minutos.

3.3. Terapêutica com agentes estimuladores da eritropoiese

Conforme referido anteriormente, a anemia em doentes com IC pode dever-se a uma deficiência absoluta ou relativa de eritropoietina, associando-se, nesse caso, a insuficiência renal, inflamação e/ou à utilização de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona^{9,49}. A eritropoietina é produzida no rim em resposta à hipóxia, aumentando a produção de glóbulos vermelhos, ao promover a sobrevivência e proliferação de células precursoras eritróides na medula óssea^{2,50}.

A experiência clínica com os agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) em doentes com DRC originou um grande interesse na sua potencial aplicação na anemia associada à IC¹⁰. Os análogos da eritropoietina, epoetina alfa e darbepoetina alfa, são os utilizados atualmente para estimular a eritropoiese⁴³. A darbepoetina alfa é uma eritropoietina humana recombinante (rh-EPO), com semi-vida mais longa, maior atividade biológica e menor afinidade para o receptor¹⁰.

Pequenos ensaios demonstram que os AEE aumentam efetivamente as concentrações séricas de hemoglobina, de forma dependente da dose. Uma Revisão Cochrane e subsequente meta-análise forneceram uma validação adicional, verificando-se um aumento global médio de 1,98 g/dl de hemoglobina nos trabalhos analisados⁴³.

O grupo de Silverberg *et al.* foi o primeiro a utilizar AEE no contexto de IC, num EAC que incluiu 32 doentes com IC moderada a grave e hemoglobina de 10-11,5 g/dl. Após o tratamento com rh-EPO e ferro endovenoso, registou-se uma melhoria na classe funcional de NYHA, aumento da FEVE e diminuição dos internamentos hospitalares e da necessidade de diurético, comparativamente ao grupo-controlo^{2,10,18,48}.

Outros estudos mostraram que, na IC crónica, a correção da anemia com eritropoietina reduziu a frequência cardíaca, o volume plasmático, a pressão da artéria pulmonar, a hipertrofia do ventrículo esquerdo e os mediadores inflamatórios. Há ainda algumas evidências de que a administração de eritropoietina inibe a apoptose das células miocárdicas, ao atuar nos seus recetores^{1,50}.

Por outro lado, os grandes EACs mostraram que a correção agressiva da anemia com AEE em doentes com IC crónica tem efeitos neutros ou mesmo negativos sobre o prognóstico^{1,10,16}. O estudo STAMINA-HeFT (*Study of Anemia in Heart Failure trial*) incluiu 319 doentes com IC de classe NYHA II-IV e hemoglobina de 9,0-12,5 g/dl. Estes foram aleatorizados para receber placebo ou darbepoetina alfa por via subcutânea, a cada duas semanas durante um ano, com o objetivo de atingir uma hemoglobina de 14 g/dl^{10,15}. Após 27 semanas, o tratamento com darbepoetina alfa aumentou o valor da hemoglobina (mediana) em 1,8 g/dl, comparativamente a 0,3 g/dl no grupo-controlo. No entanto, não se evidenciou qualquer melhoria significativa no tempo de exercício, classe de NYHA ou na qualidade de vida com o tratamento com darbepoetina alfa. A ocorrência de eventos adversos foi semelhante em ambos os grupos de tratamento^{10,43}.

Desenvolvimentos recentes na DRC apontam para uma associação dos AEE a um aumento de eventos cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e doenças tromboembólicas¹⁵. O estudo CREATE (*Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta trial*) mostrou efeitos neutros sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares em três anos, enquanto o ensaio CHOIR (*Correction of Hemoglobin in Outcomes and Renal Insufficiency*) revelou que a eritropoietina se associava a um aumento da mortalidade e de eventos cardiovasculares no mesmo período, sem qualquer benefício significativo sobre a qualidade de vida¹. Já o estudo TREAT (*Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy*) demonstrou uma elevação da taxa de AVC em três anos no grupo tratado com darbepoetina, apesar de acompanhada de alguma melhoria sintomática e na qualidade de vida^{1,2,43}. Uma investigação efetuada em doentes com SACR evidenciou igualmente um aumento do risco de mortalidade em doentes tratados com eritropoietina, em comparação com o grupo-controlo, com tendência crescente para eventos cardiovasculares e admissões hospitalares por IC (Figura 13)³⁹.

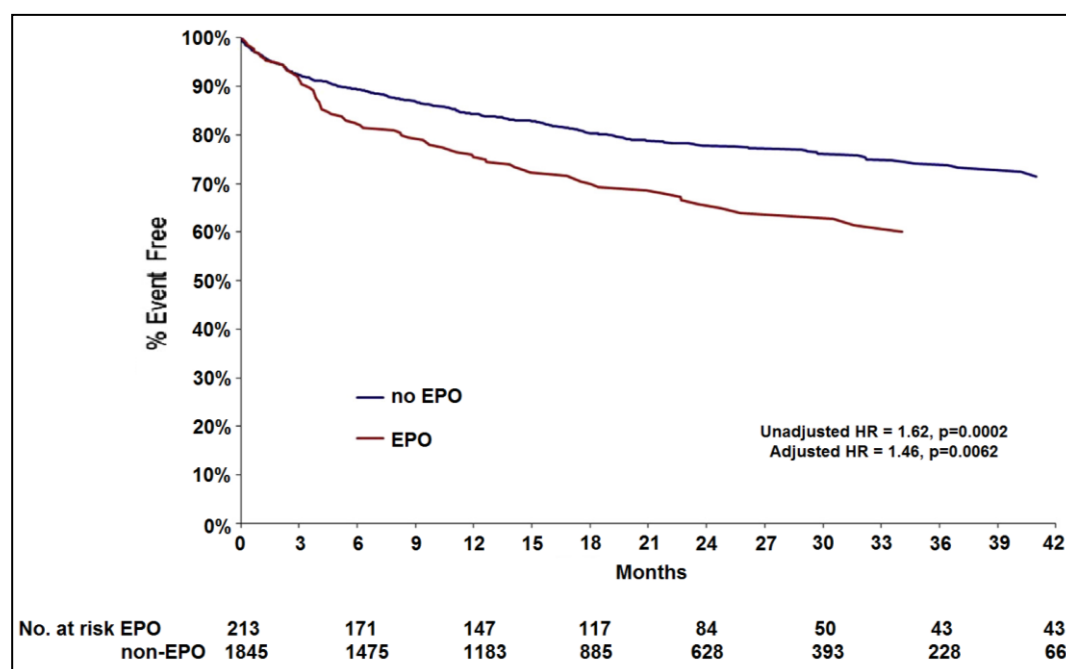


Figura 13. Percentagem mensal de taxas ajustadas e não ajustadas de mortalidade por todas as causas em doentes com Síndrome de anemia cardio-renal a receber (ou não) tratamento com eritropoietina (EPO). HR – Hazard Ratio (adaptado de Jackevicius *et al.*, 2014³⁹; autorização não solicitada).

A incerteza de benefícios clínicos, assim como a existência de riscos foi igualmente evidenciada no ensaio clínico RED-HF (*Reduction of Events with Darbepoetin Alfa in Heart Failure Trial*), o qual teve um período de seguimento de 60 meses. Neste estudo, foram aleatorizados 2278 doentes com IC sistólica e anemia, para tratamento com darbepoetina alfa por via subcutânea ou placebo, tendo como objetivo atingir um valor-alvo de hemoglobina de

13 g/L. A darbepoetina-alfa foi eficaz na correção da anemia (71,9% dos doentes atingiu a meta definida *versus* 21,5% no grupo-controlo; Figura 14). Não se registou diferença significativa entre os dois grupos no objetivo primário combinado de morte por qualquer causa ou de primeira admissão hospitalar por agravamento de IC (50,7% para a darbepoetina-alfa *versus* 49,5% para o placebo; $p=0,87$; Figura 15). As taxas de AVC também não diferiram expressivamente entre os dois grupos, ainda que tendencialmente maiores no grupo da darbepoetina-alfa (3,7% *versus* 2,7%; $p=0,23$), embora os eventos tromboembólicos tenham sido mais frequentes nos doentes tratados com darbepoetina-alfa (13,5 *versus* 10%; $p=0,01$)^{2,9}. Estes resultados enfatizam o facto do nível de hemoglobina ser simplesmente um marcador de mau prognóstico na IC, e não um alvo terapêutico, tal como sugerido inicialmente pelo estudo FAIR-HF^{9,10}.

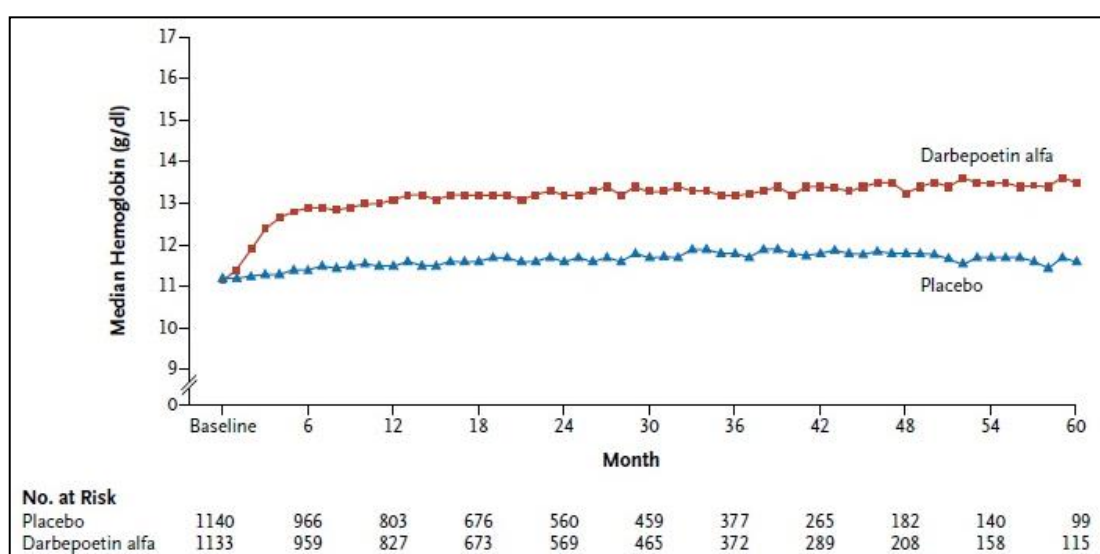


Figura 14. RED-HF. Níveis de hemoglobina mensais ao longo de 60 meses de acordo com o grupo de estudo (Swedberg *et al*, 2013⁹; autorização não solicitada).

Os AEE podem causar lesão vascular por vários mecanismos, incluindo o aumento da concentração de cálcio citosólico e da produção de endotelina, a ativação plaquetária, do sistema renina-angiotensina e da coagulação, assim como a menor produção de NO, promovendo um risco aumentado de evento trombóticos^{2,15,39}. Há também a considerar os efeitos da elevação dos níveis da hemoglobina sobre a viscosidade sanguínea^{1,39}. As reações adversas comuns, embora menos graves, incluem a ocorrência de prurido e outras reações cutâneas, cefaleias, febre, náuseas, artralgias, mialgias e edema⁴³. Realça-se o facto dos efeitos adversos da eritropoietina parecerem resultar da administração crónica de doses elevadas da mesma⁵¹. Por estes pressupostos, adverte-se para o uso destes agentes em doses mínimas, devendo-se de igual modo preferir metas inferiores de hemoglobina⁴³. Algumas evidências indicam que a suplementação prévia de ferro poderá reduzir a dose de AEE a administrar, reconhecendo-se o papel da deficiência de ferro na indução de resistência a estes agentes¹⁸. Silverberg *et al.*¹⁹ reforçam que os AEE só deverão ser usados, em baixas doses,

após a ferropenia ser corrigida com ferro endovenoso e se, mesmo assim, a hemoglobina permanecer inferior a 10 g/L.

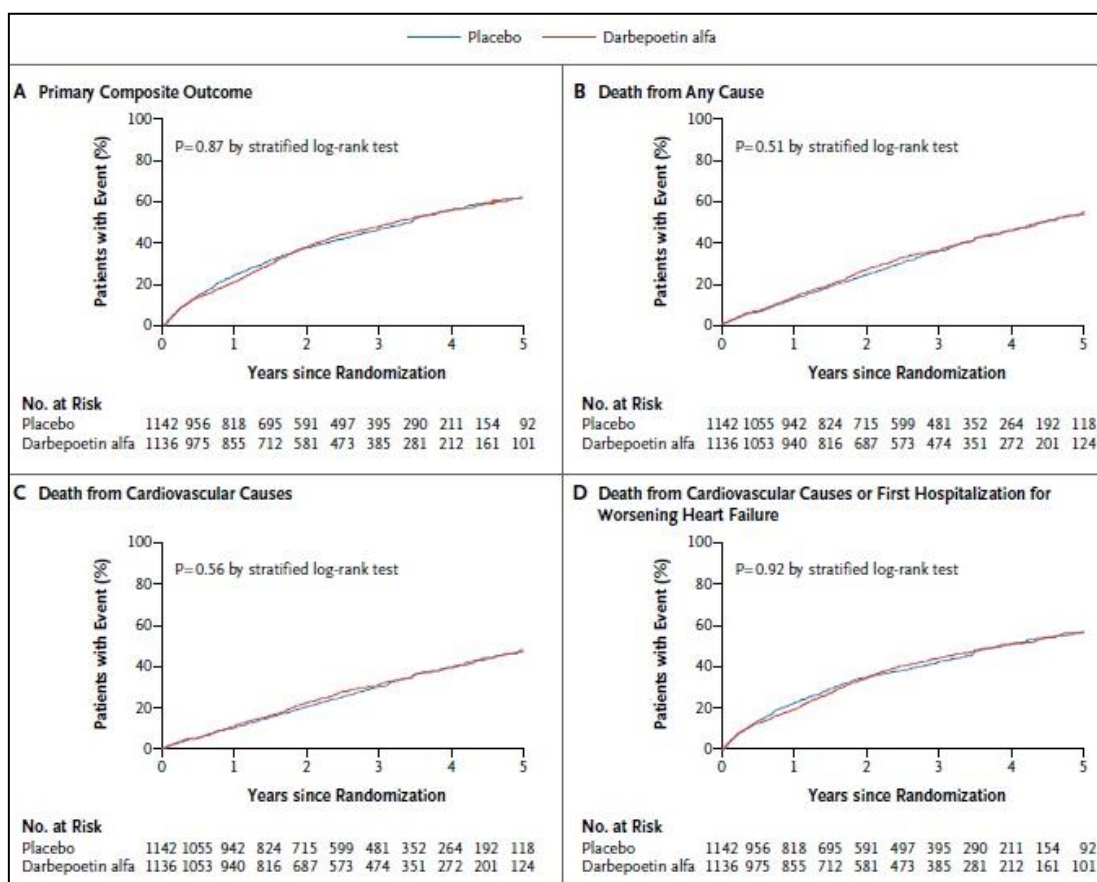


Figura 15. RED-HF. Probabilidade da ocorrência de eventos - *Outcome* primário (A) Morte por qualquer causa ou primeira hospitalização por agravamento da IC; *Outcomes* secundários (B) Morte por qualquer causa, (C) Morte por causa cardiovascular e (D) Morte por causa cardiovascular ou primeiro internamento hospitalar por agravamento da IC (Swedberg *et al.*, 2013⁹; autorização não solicitada).

Uma meta-análise avaliou os efeitos terapêuticos e a segurança dos AEE em doentes com IC, evidenciando uma diminuição significativa do risco de internamentos hospitalares por IC e moderada redução na mortalidade, com melhoria funcional e sem efeitos adversos (Figura 16)⁵⁰. Contudo, nesta meta-análise foram excluídas as publicações cujo tipo de IC em estudo não fosse explicitamente a “IC crônica” ou nas quais não houvessem sido calculadas taxas precisas de mortalidade e hospitalização⁵⁰. Por essa razão, o ensaio RED-HF, que abrangeu doentes com “IC sistólica”, não foi incluído nesta meta-análise, motivando uma diminuição significativa da amostra analisada e a obtenção de resultados díspares dos apresentados previamente.

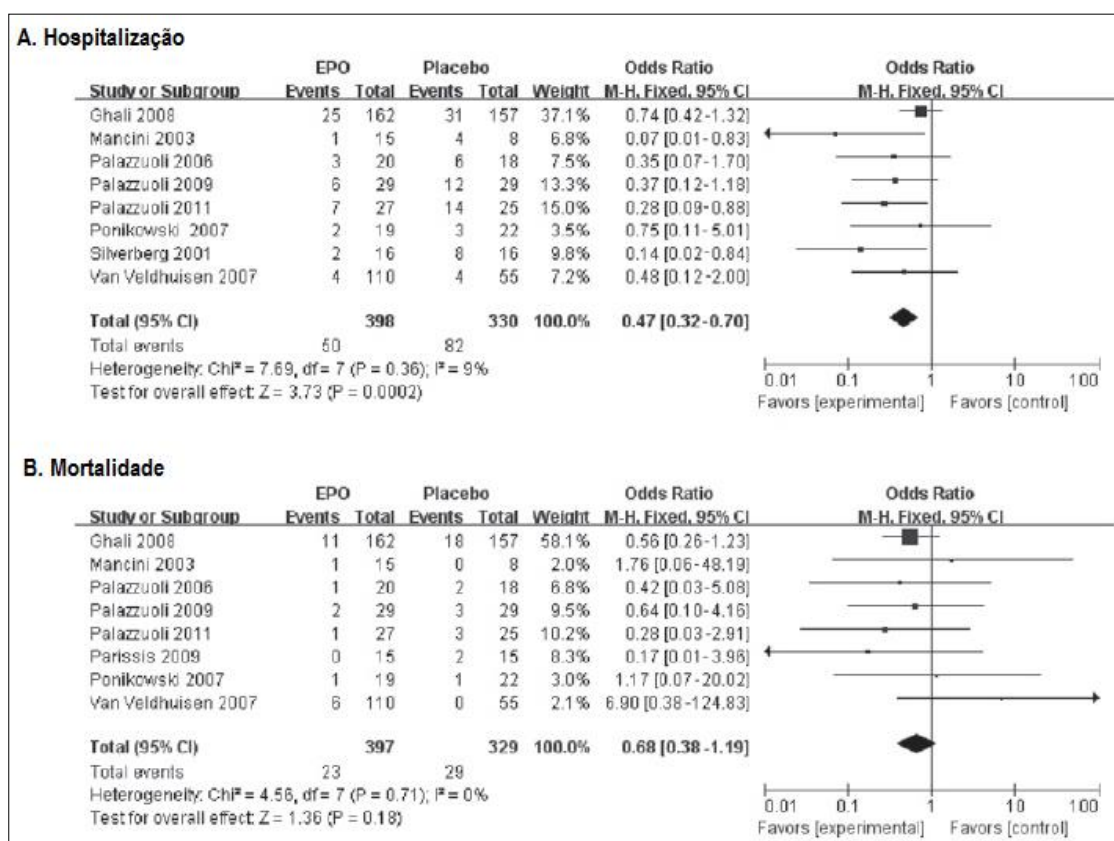


Figura 16. Tratamento com ESA em doentes com IC e anemia - taxa de risco agrupada para hospitalização (A) e mortalidade (B) em estudos aleatorizados e controlados com placebo. CI – Intervalo de confiança; M-H – Mantel Haenszel; EPO – Eritropoietina (adaptado de Zhou *et al.*, 2014⁵⁰; autorização não solicitada).

Uma síntese dos estudos sobre a utilização de AEE em doentes com IC e anemia é apresentada na Tabela 2.

No seu conjunto, os resultados dos estudos iniciais sugeriram um benefício potencial com a administração de AEE em doentes com IC e anemia. No entanto, a maior e mais concludente publicação sobre a matéria até à data, não evidenciou benefícios significativos nestes doentes, apesar de se constatar a resolução da anemia. Pelo contrário, foi demonstrada a ocorrência de efeitos secundários de expressiva gravidade. Perante os resultados obtidos, pese embora a eventual existência de benefícios, considera-se que os mesmos parecem não suplantam os riscos associados a esta terapêutica, pelo que atualmente não se aconselha a utilização por rotina de AEE na IC⁴³.

Tabela 2. Breve descrição de alguns estudos de investigação focando a utilização de agentes estimuladores da eritropoiese em doentes com insuficiência cardíaca e anemia (adaptado de Beavers *et al.*, 2014⁴³; Kaiafa *et al.*, 2015¹; Shah *et al.*, 2013; & Zhou *et al.*, 2014⁵⁰)

Autor	Desenho do estudo	N	População	Grupos terapêuticos	Tempo de seguimento	Valor-alvo de Hemoglobina	Efeitos do tratamento em estudo / Conclusões
Ponikowski <i>et al.</i> (2007)	Aleatorizado (1:1), controlado com placebo, dupla ocultação	41	NYHA II-IV; FEVE < 40%; Hb 9-12 g/dl	Darbepoetina-alfa sc <i>versus</i> placebo	26 Semanas	14,0 ± 1,0 g/dl	Aumento e estabilização da concentração de hemoglobina e melhoria da qualidade de vida. Tendência para o aumento do tempo de exercício, mas não do VO ₂ máximo.
Palazzuoli <i>et al.</i> (2007)	Aleatorizado (1:1), controlado com placebo, dupla ocultação	51	NYHA III-IV; FEVE < 40%; DRC (Cr 1,5-3 mg/dl); Hb < 11,5 g/dl	Epoetina β sc <i>versus</i> placebo (administrado gluconato de ferro por via oral a ambos os grupos)	26-52 Semanas	12.0 - 12.5 g/dl	Melhoria da função sistólica e da remodelagem do VE, assim como dos níveis de BNP e de PAP.
Van Veldhuisen <i>et al.</i> (2007)	Aleatorizado (2:1), controlado com placebo, dupla ocultação	165	NYHA II-IV; FEVE < 40%; Hb 9-12,5 g/dl	Darbepoetina-alfa sc <i>versus</i> placebo	25 Semanas	14,0 ± 1,0 g/dl	Melhoria significativa dos índices de qualidade de vida, mas não da classe funcional ou da FEVE. Aconselha-se maior investigação da sua segurança.
Ghali <i>et al.</i> (STAMINA-HeFT; 2008)	Aleatorizado (1:1), controlado com placebo, dupla ocultação	319	NYHA II-IV; FEVE ≤ 40%; Hb < 12,5 g/dl	Darbepoetina-alfa sc <i>versus</i> placebo	52 Semanas	14,0 g/dl	Sem benefícios clínicos significativos, apesar de bem tolerada e do aumento efetivo da hemoglobina. Tendência para redução do risco de morbilidade e mortalidade.
Swedberg <i>et al.</i> (RED-HF; 2013)	Aleatorizado (1:1), controlado com placebo, dupla ocultação	2278	NYHA II-IV; FEVE ≤ 40%; Hb 9-12 g/dl	Darbepoetina-alfa <i>versus</i> placebo	60 Meses	13,0 g/dl	Sem melhoria das consequências clínicas em doentes com IC sistólica e anemia ligeira a moderada. Aumento de eventos tromboembólicos. Não recomendada nestes doentes.

BNP – Péptido natriurético de tipo B; Cr - Creatinina FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Hb – Hemoglobina; NYHA – *New York Heart Association*; PAP – Pressão na artéria pulmonar; sc – Via subcutânea; VE – Ventrículo esquerdo.

3.4. Recomendações na prescrição do tratamento

Tendo em conta os desenvolvimentos recentes nesta área, alguns peritos sugerem que a suplementação oral de ferro deva ser o tratamento de primeira linha em doentes anémicos com IC, procedendo-se à avaliação da sua eficácia após 3 meses de terapêutica⁵². O ferro endovenoso (sacarose férrica ou carboximaltose férrica) deverá ser administrado se o ferro oral for ineficiente ou mal tolerado, ou caso se afigure necessário um rápido aumento nas reservas de ferro (por exemplo, na presença de anemia sintomática). A eficácia do ferro por via endovenosa deve ser igualmente avaliada decorridos 3 meses de tratamento^{30,52}.

Considerando as publicações favoráveis à utilização de ferro endovenoso em pacientes com IC, a terapêutica deverá ser administrada perante anemia documentada ou até na presença de DF sem anemia concomitante. Beavers *et al.* publicaram um algoritmo para a abordagem de doentes com IC e anemia e/ou DF (Figura 17)⁴³. Desconhece-se a existência de recomendações sobre o momento de início ou término do tratamento com ferro endovenoso na IC¹⁹. Também não há trabalhos de investigação que avaliem a administração de ferro endovenoso em pacientes assintomáticos, e poucos têm incluído um número expressivo de doentes com classe de NYHA IV, de modo que o benefício da terapêutica nestes subgrupos é ainda incerto⁴³.

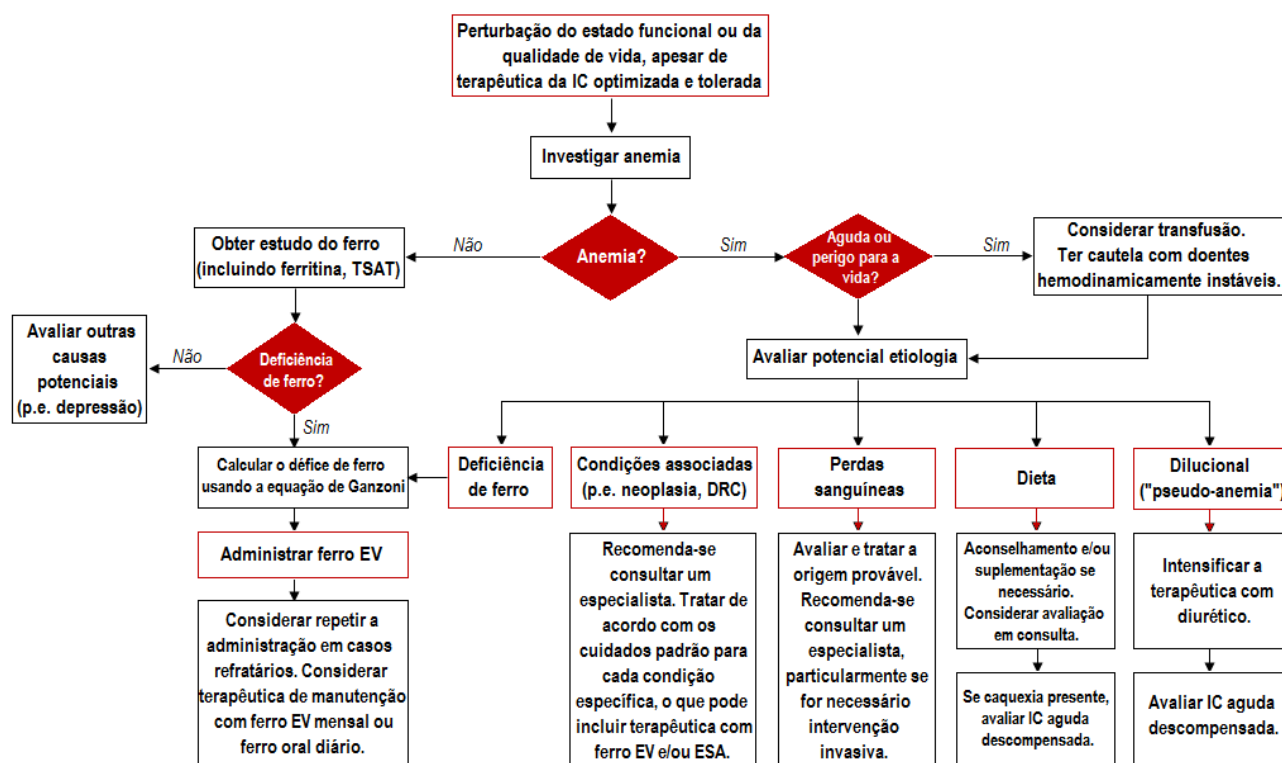


Figura 17. Algoritmo de abordagem de doentes com IC e anemia e/ou DF (adaptado de Beavers *et al.*, 2014⁴³; autorização não solicitada).

De acordo com as *Clinical Renal Guidelines* para o tratamento da deficiência de ferro na DRC, a terapêutica com ferro endovenoso pode ser administrada nestes doentes até a STF atingir 20% ou a ferritina sérica atingir o valor de 500 µg/L. A dose inicial geralmente administrada é de 1000mg de ferro endovenoso em 1 a 5 sessões durante uma a várias semanas, dependendo da preparação de ferro utilizada. A terapêutica é reforçada conforme a resposta da hemoglobina e os índices de ferro¹⁹. A aplicação da mesma posologia em doentes com IC ainda não está estabelecida.

Relativamente aos AEE, a sua utilização atual está apenas recomendada em doentes anémicos com IC crónica, quando esta coexiste com DRC, a fim de alcançar um valor de hemoglobina entre 11,0-12,0 g/dl, considerando os eventos adversos reportados em diversos estudos^{1,48}. Deste modo, não há oposição ao tratamento da anemia devido a DRC ou a outras condições onde os AEE mostraram maior eficácia. O seu uso nestas indicações deverá limitar-se às metas de hemoglobina preconizadas, evitando-se a “normalização” dos seus valores⁴³.

No que respeita à terapêutica transfusional, é preferida uma estratégia restritiva ou, em alternativa, a sua aplicação em doentes hemodinamicamente instáveis, com anemia grave ou refratária à terapêutica prévia, apesar de não estar definido o valor-alvo de hemoglobina^{18,43}.

Conclusão

A anemia é uma comorbilidade com elevada prevalência em doentes com IC e com impacto negativo no seu prognóstico. Investigações recentes sugerem um papel relevante da deficiência de ferro *per se*, contrariamente aos valores de hemoglobina, como preditor independente do prognóstico da IC, apresentando-se assim como um importante alvo terapêutico. Os ensaios clínicos realizados com vista a determinar o benefício clínico da suplementação de ferro endovenoso nesta população de doentes mostraram resultados promissores, tendo-se verificado melhoria sintomática, com impacto na capacidade funcional e na qualidade de vida dos doentes envolvidos. De destacar ainda a redução do número de internamentos hospitalares e a ausência de efeitos adversos relevantes, independentemente da presença de anemia.

A análise do efeito dos agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) em doentes com IC – reconhecendo-se igualmente o papel da deficiência absoluta ou relativa de eritropoietina na patogénese da anemia associada à IC – registou um aumento da ocorrência de eventos tromboembólicos, sem benefícios clínicos significativos, apesar da correção adequada da anemia. Deste modo, estes agentes não são atualmente recomendados, pese embora, em determinadas situações, possa ser aconselhada a sua administração cautelosa e individualizada. Já a terapêutica transfusional é reservada para situações de emergência.

A atualização das recomendações clínicas à luz das novas investigações sobre a matéria assume um papel de especial relevância. Porém, grande parte das publicações discutidas incluem apenas doentes com IC com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida, limitando a extrapolação destes conhecimentos para outros subgrupos, nomeadamente para os doentes com IC e FEVE preservada. Julga-se, de igual modo, necessário certificar o impacto destas abordagens na mortalidade, desconhece-se a dose “ideal” e a forma de manutenção de reposição do ferro, e também há lacunas em relação ao eventual benefício da suplementação com ferro oral, embora se verifique maior número de efeitos adversos e dificuldades na administração por esta via. Ainda não está definido o valor de hemoglobina a atingir com o tratamento, apesar de se preferirem “metas” cada vez mais reduzidas.

Finalmente, importa referir a pertinência da realização de estudos adicionais, controlados, com objetivos bem-definidos e com períodos de seguimento superiores aos já publicados para determinar, a longo prazo, os benefícios e os riscos associados à suplementação de ferro nas populações com IC e anemia associada. E ainda de realçar a relevância da realização de ensaios que envolvam metas inferiores de hemoglobina, de molde a poder concluir-se sobre o papel dos AEE em doentes com IC. O relevo clínico desses estudos assenta na possibilidade de otimizar a abordagem terapêutica na população com IC, visando a melhoria sintomática e prognóstica.

Agradecimentos

É com orgulho e satisfação que concluo mais uma etapa do meu percurso acadêmico. Os esforços despendidos nas horas de estudo e nos trabalhos de pesquisa culminaram na realização deste Trabalho Final de Mestrado. Embora de cariz individual, recebi inúmeros contributos para a sua construção, pelo que não pretendo encerrar este capítulo sem manifestar o meu reconhecimento e os mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, ajudaram a concretizar este projeto.

À Professora Doutora Dulce Brito, por me ter concedido o privilégio de ser a orientadora do meu Trabalho e a quem estendo a minha profunda gratidão por ter acreditado neste projeto, assim como pela sua prestimosa colaboração e disponibilidade demonstrada no tratamento do tema. Os seus valiosos conselhos, críticas e sugestões traçaram as linhas mestras que regeram o desenvolvimento do presente estudo, contribuindo para o meu crescimento académico enquanto estudante.

Deixo também uma palavra muito especial de agradecimento ao Professor Doutor António Nunes Diogo. Como assistente de Cardiologia durante o meu 4º ano curricular, levou-me a considerar seriamente a possibilidade de abraçar a minha vida profissional nesta especialidade, muito por conta da sua inabalável sapiência, e pelo interesse e entusiasmo que colocava na abordagem dos vários assuntos, encarando e ensinando a semiologia clínica de forma ímpar, sem exemplo comparativo.

Aos meus pais, a quem reconheço a presença e os esforços incansáveis na minha caminhada enquanto pessoa e estudante, possibilitando a chegada a esta meta, com a confiança de um dia sentirem orgulho do meu desempenho profissional e da pessoa em que me tornei.

À minha irmã, por ter partilhado do meu entusiasmo e pelo sincero apoio manifestado durante a realização deste Trabalho e ao longo de toda a minha vida académica.

À minha avó, tios e primo, pela amizade, carinho e inestimável apoio continuamente demonstrados, e por todas as palavras de apreço e encorajamento.

Ao João, porque nunca é demais reconhecer que suportar toda a carga psicológica associada ao Curso de Medicina teria sido uma tarefa muito mais árdua sem a sua presença na minha vida, sem o seu amor ou as suas palavras de confiança e incentivo para que superasse as dificuldades que se me depararam.

Aos meus amigos e colegas, pela partilha da vivência destes seis anos de curso, pautada por uma fervorosa troca de conhecimento e opiniões, pelo companheirismo e por indispensáveis momentos de descontração.

A todos, o meu Muito Obrigada por permitirem que esta tese se tornasse, de facto, uma realidade. O fim deste período marca o início de outro, igualmente repleto de responsabilidades. Avanço, no entanto, com confiança, por saber que estarei acompanhada por quem acredita em mim e nas minhas capacidades, esperando que possa, no meu futuro profissional, vir a proporcionar àqueles que me acorrerem um tratamento de excelência.

Referências

1. Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, Giannakoulas G, Hatzitolios AI. Is anemia a new cardiovascular risk factor? *Int J Cardiol.* 2015;186:117-124. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.159.
2. Gil VM, Ferreira JS. Anemia e deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol.* 2013;33(1):39-44. doi:10.1016/j.repc.2013.06.003.
3. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657-668. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
4. Tseliou E, Terrovitis J V., Kaldara EE, Al E. Red Blood Cell Distribution Width Is a Significant Prognostic Marker in Advanced Heart Failure, Independent of Hemoglobin Levels. *Hell J Cardiol.* 2014;55:457-461.
5. Atherton JJ. Chronic heart failure: we are fighting the battle, but are we winning the war? *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:1-16. doi:10.6064/2012/279731.
6. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;159(11):746-757. doi:10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00007.
7. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J.* 2012;33(7-8):1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
8. Arora NP, Ghali JK. Iron deficiency anemia in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013;18(4):485-501. doi:10.1007/s10741-012-9342-y.
9. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210-1219. doi:10.1056/NEJMoa1214865.
10. Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: Current concepts. *Clin Interv Aging.* 2013;8:111-122. doi:10.2147/CIA.S27105.
11. Moe GW, Ezekowitz J a., O'Meara E, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications. *Can J Cardiol.* 2015;31(1):3-16. doi:10.1016/j.cjca.2014.10.022.
12. Pisaniello AD, Wong DTL, Kajani I, Robinson K, Shakib S. Anaemia in chronic heart failure: More awareness is required. *Intern Med J.* 2013;43(9):999-1004. doi:10.1111/imj.12195.
13. Dec GW. Anemia and Iron Deficiency — New Therapeutic Targets in Heart Failure ? *N Engl J Med.* 2009;361(25):2475-2477. doi:10.1056/nejme0910313.
14. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-Deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: A subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(11):1267-1276. doi:10.1093/eurjhf/hft099.
15. Pereira CA, Roscani MG, Zanati SG, Matsubara BB. Anemia, Insuficiência Cardíaca e Manejo Clínico Baseado em Evidências. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(1):87-92. doi:10.5935/abc.20130126.
16. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, Starkey M. Treatment of Anemia in Patients With Heart Disease : A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159:770-779. doi:10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00009.
17. Chong VH, Singh J, Parry H, et al. Management of non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Cardiovasc Ther.* 2015;n/a - n/a. doi:10.1111/1755-5922.12141.
18. Kilicgedik A, Dundar C, Tigen MK. Anemia in heart failure. *Anadolu Kardiyol Dergisi/The Anatol J Cardiol.* 2012;(4):65-70. doi:10.5152/akd.2012.011.

19. Silverberg D, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14056-14074. doi:10.3390/ijms160614056.
20. Comín-Colet J, Rubio-Rodríguez D, Rubio-terre C, et al. A Cost-effectiveness Analysis of Ferric Carboxymaltose in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(10):846-851. doi:10.1016/j.rec.2014.10.010.
21. Kleijn L, Belonje a. MS, Voors a. a., et al. Inflammation and anaemia in a broad spectrum of patients with heart failure. *Heart.* 2012;98(16):1237-1241. doi:10.1136/heartjnl-2012-301954.
22. Hong N, Youn JC, Oh J, et al. Prognostic value of new-onset anemia as a marker of hemodilution in patients with acute decompensated heart failure and severe renal dysfunction. *J Cardiol.* 2014;64(1):43-48. doi:10.1016/j.jjcc.2013.11.007.
23. Caughey MC, Avery CL, Ni H, et al. Outcomes of Patients With Anemia and Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction (from the ARIC Study Community Surveillance). *Am J Cardiol.* 2014;114(12):1850-1854. doi:10.1016/j.amjcard.2014.09.024.
24. van der Wal HH, Comin-Colet J, Klip IT, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart.* 2015;101(4):302-310. doi:10.1136/heartjnl-2014-306022.
25. Klip IT, Comin-Colet J, Voors A a., et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-582.e3. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.017.
26. Cohen-solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):984-991. doi:10.1002/ehf.139.
27. Jankowska E a., Von Haehling S, Anker SD, MacDougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: Diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013;34(11):816-826. doi:10.1093/eurheartj/ehs224.
28. Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu W-C. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2013;13(1):35-44. doi:10.2174/1871529x11313010004.
29. Ebner N, von Haehling S. Iron deficiency in heart failure: A practical guide. *Nutrients.* 2013;5(9):3730-3739. doi:10.3390/nu5093730.
30. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart.* 2014;100:1414-1420. doi:10.1136/heartjnl-2014-305669.
31. Uscinska E, Sobkowicz B, Sawicki R, et al. Parameters influencing in-hospital mortality in patients hospitalized in intensive cardiac care unit: is there an influence of anemia and iron deficiency? *Intern Emerg Med.* 2014;10(3):337-344. doi:10.1007/s11739-014-1170-8.
32. Rangel I, Gonçalves A, De Sousa C, et al. Iron deficiency status irrespective of anemia: A predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients. *Cardiology.* 2014;128(4):320-326. doi:10.1159/000358377.
33. Caetano F, Barra S, Faustino A, et al. Síndrome cardiorrenal na insuficiência cardíaca aguda: um círculo vicioso? *Rev Port Cardiol.* 2014;33(3):139-146. doi:10.1016/j.repc.2013.09.010.
34. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron. *Hear Lung Circ.* 2015;24(7):686-695. doi:10.1016/j.hlc.2014.12.161.
35. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010;31(6):703-711. doi:10.1093/eurheartj/ehp507.
36. Liu M, Li X, Lu L, Cao Y, Sun R, Chen S. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;2918-2926.

37. Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, et al. Prognostic Impact of Anemia in Patients With Chronic Heart Failure – With Special Reference to Clinical Background: Report From the CHART-2 Study –. *Circ J*. 2015;79(9):1984-1993. doi:10.1253/circj.CJ-15-0174.
38. Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H, et al. Association of renal tubular damage with cardio-renal anemia syndrome in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):222-228. doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.044.
39. Jackevicius C a., Fan CS, Warner A. Clinical outcomes of erythropoietin use in heart failure patients with anemia of chronic kidney disease. *J Card Fail*. 2014;20(5):327-333. doi:10.1016/j.cardfail.2014.02.001.
40. Klip IJT, Postmus D, Voors A a., et al. Hemoglobin levels and new-onset heart failure in the community. *Am Heart J*. 2015;169(1):94-101.e2. doi:10.1016/j.ahj.2014.09.010.
41. Berry C, Poppe KK, Gamble GD, et al. Prognostic significance of anaemia in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient data meta-analysis. *Qjm*. 2015;(January):1-6. doi:10.1093/qjmed/hcv087.
42. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1164-1172. doi:10.1093/eurjhf/hft083.
43. Beavers CJ, Alburikan K a., Rodgers JE, Dunn SP, Reed BN. Distinguishing anemia and iron deficiency of heart failure: Signal for severity of disease or unmet therapeutic need? *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):719-732. doi:10.1002/phar.1412.
44. Niehaus ED, Malhotra R, Cocca-Spofford D, Semigran M, Lewis GD. Repletion of Iron Stores With the Use of Oral Iron Supplementation in Patients With Systolic Heart Failure. *J Card Fail*. 2015:1-4. doi:10.1016/j.cardfail.2015.05.006.
45. Comín-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical ou. *J Card Fail*. 2009;15(9):727-735. doi:10.1016/j.cardfail.2009.05.010.
46. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-2448. doi:10.1056/NEJMoa0908355.
47. Callender T, Rahimi K. Heart failure and iron deficiency anaemia: a complex dance. *Heart*. 2015;101:579-581. doi:10.1136/heartjnl-2014-307227.
48. Robles NR, Macias JF, Herrera J. Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) for congestive heart failure: The red and the black. *Eur J Intern Med*. 2014;25(2):193-196. doi:10.1016/j.ejim.2013.12.011.
49. McMurray JJ V, Anand IS, Diaz R, et al. Design of the reduction of events with darbepoetin alfa in heart failure (RED-HF): A phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(8):795-801. doi:10.1093/eurjhf/hfp098.
50. Zhou S, Zhuang Y, Zhao W, et al. Protective roles of erythropoiesis-stimulating proteins in chronic heart failure with anemia. *Exp Ther Med*. 2014:863-870. doi:10.3892/etm.2014.1845.
51. Sanchis-Gomar F, Garcia-Gimenez JL, Pareja-Galeano H, Romagnoli M, Perez-Quilis C, Lippi G. Erythropoietin and the heart: Physiological effects and the therapeutic perspective. *Int J Cardiol*. 2014;171(2):116-125. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.011.
52. Cohen-Solal A, Leclercq C, Mebazaa A, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(10):563-571. doi:10.1016/j.acvd.2014.07.049.